125

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1909 — N° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 7 Janvier 1909, à 1 heure

PAR

Maurice PACAUT

Professeur agrégé de l'Université
Préparateur à la Faculté de Médecine de Paris

LES SYSTÈMES DE NOYAUX GÉMINÉS

DANS LES

Épithéliums cornés des Mammifères

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'AMITOSE

Président : M. PRENANT, *professeur*

Juges { MM. DE LAPERSONNE, *professeur*
QUENU, *professeur*
AUVRAY, *agrégé*

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
HENRI JOUVE, Éditeur
15, rue Racine, 15

1909

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN	M. LANDOUZY
PROFESSEURS	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	GARIEL
Chimie organique et Chimie générale	GAUTIER
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	BOUCHARD
Pathologie médicale	BRISSAUD, DEJERINE
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE
Anatomie pathologique	Pierre MARIE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	N...
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	GILBERT
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Gilbert BALLET
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	HAYEM, DIEULAFOY, DEBOVE, LANDOUZY
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	X...
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND
Clinique chirurgicale	LE DENTU, QUENU, RECLUS, SEGOND
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN
Clinique d'accouchements	PINARD, BAR, RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN

Agrégés en exercice

MM.

AUVRAY	MULON	JEANSELME	LENORMANT
BALTHAZARD	NICLOUX	JOUSSET (A.)	LOEPER
BRANCA	NOBECOURT	OMBREDANNE	MACAIGNE
BEZANÇON (F.)	COUVELAIRE	POTOCKI	MAILLARD
BRINDEAU	CUNEO	PROUST	MARION
BROCA (A.)	DEMELIN	RENON	RICHAUD
BRUMPT	DESGREZ	LABBE (M.)	RIEFFEL
CARNOT	DUVAL (P.)	LANGLOIS	SICARD
CASTAIGNE	GOSSET	LAUNOIS	ZIMMERN
CLAUDE	GOUGET	LECENE	
MORESTIN	JEANNIN	LEGRY	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

À MES MAITRES

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. PRENANT

Professeur à la Faculté de Médecine

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. HOUSSAY

Professeur à la Faculté des Sciences

Très respectueux hommage
de profonde gratitude.

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/lessystemesdenoy0000vari

Les Systèmes de Noyaux Géminés

DANS LES

Épithéliums cornés des Mammifères

—

Contribution à l'étude de l'amitose

INTRODUCTION

Le schéma que les fondateurs de la théorie cellulaire donnèrent de la cellule, représentait celle-ci comme constituée de trois parties essentielles : la *membrane*, le *protoplasme* et le *noyau*. Mais les recherches ultérieures ne tardèrent pas à montrer que ces trois termes ne possèdent pas tous la même valeur, et qu'il existe entre eux une sorte d'hiérarchie.

La membrane fut, des diverses parties de la cellule,

la première connue : et Hooke et Malpighi représentaient les cellules comme des cavités creusées dans une masse indivise. Dans cette dernière on reconnut d'ailleurs bientôt la présence d'une véritable membrane d'enveloppe entourant chacune des cellules : notion sur laquelle Schleiden et Schwann fondèrent la théorie cellulaire.

Cette membrane ne se présente pas avec les mêmes caractères dans toutes les cellules. Généralement très nettement individualisée dans les cellules végétales, elle est le plus souvent, chez les cellules animales, réduite à une très mince couche superficielle de protoplasme légèrement condensé, à peine différencié, mais dont la présence, si elle est parfois morphologiquement difficile à percevoir, est physiologiquement indiscutable.

Le protoplasme, entrevu par Dujardin et Dutrochet, attire bientôt l'attention des histologistes ; et Max Schultze et De Bary en démontraient la présence universelle chez les animaux et les végétaux. Dans ce protoplasme le noyau, découvert par R. Brown (1833), fut bientôt lui-même l'objet d'études minutieuses de la part de nombreux observateurs, qui en fixèrent les caractères morphologiques d'une part, et reconnurent d'autre part son importance physiologique, tant et si bien que la membrane étant reléguée au second rang, comme une partie accessoire de la cellule, et ceci par une exagération inverse de celle qui, primitivement, lui faisait jouer le rôle prépondérant, mais tout aussi condamnable,

— on s'accorde à définir avec Leydig (1856) la cellule comme *une masse de protoplasme munie d'un noyau.*

Mais cette dernière formule elle-même doit-elle être maintenue sans restriction ? A vrai dire, il est exact que dans l'immense majorité des cas toute cellule est constituée par du protoplasme contenant un noyau ; il n'y a pas de cellule sans protoplasme et les recherches modernes ont fait justice de la conception des noyaux libres. Mais ne pourrait-il pas exister des cellules dépourvues de noyaux ? Le fait longtemps admis pour certains organismes inférieurs tels que les Monères de Hœckel, les Cyanophycées et les Bactéries, paraît de plus en plus rare, si même il existe réellement. L'étude, de ces organismes à l'aide de réactifs nouveaux, a permis de déceler dans leur cytoplasme des granulations de matière chromatique éparses ; et la récente découverte des chromidies vient encore modifier nos idées à ce sujet. D'ailleurs les expériences de Nussbaum, Balbiani, Verworn, Gerassimoff, etc., sur la mérotomie ont montré que, dans les conditions où ils opéraient, la vie des fragments de protoplasme anucléés était impossible, que le noyau était indispensable à la conservation vitale de la cellule, et que, suivant l'expression de Hartog, les deux composants forment une *raison sociale*, de telle façon qu'*avec la disparition de l'un ou de l'autre cesse la notion de la cellule* (M. Schultze), et que l'on peut admettre avec Prenant que *le noyau et le protoplasme sont*

deux parties de la cellule également importantes, tant morphologiquement que physiologiquement.

Il résulte des notions précédentes, que l'on fut amené à considérer la cellule ainsi constituée comme l'unité morphologique de substance vivante, l'unité d'individu. Sans entrer dans la critique de cette conception, et sans rechercher jusqu'à quel point la cellule constitue bien cette unité d'individu, ou mieux sur quel critérium il faut baser le concept d'individu pour que cette définition soit exacte, je me contenterai de faire remarquer que cette unité, au seul point de vue morphologique, est parfois très difficile à établir.

C'est qu'en effet, il existe de nombreux cas, soit transitoires, soit permanents, où une masse de protoplasme indivise contient un grand nombre de noyaux, et ceci aussi bien dans le monde animal que dans le monde végétal ; le fait, qui paraissait d'abord anormal, a dû, à la suite d'observations réitérées, être admis comme constant chez certains éléments (cellules de la moelle des os, cellules hépatiques, fibres musculaires striées, etc.), et en tous cas, comme nullement pathologique chez certaines cellules où la présence de plusieurs noyaux est plus rare. C'est pour préciser cette notion de l'unité biologique que certains auteurs ont été amenés à considérer la cellule comme une modalité spéciale de cette unité : *l'énergide*. Pour Sachs, Kuppfer, l'énergide est constituée par l'ensemble du noyau et du protoplasme sur lequel celui-ci étend sa sphère d'influence, que

ce protoplasme soit morphologiquement uni à celui des énergides voisines, ou qu'il en soit séparé. Dans une cellule, c'est la partie essentiellement vivante, assimilante, celle qui joue le rôle prépondérant dans les phénomènes de reproduction ; c'est ce que Haacke appelle le *foyer vital de la cellule ;* tout le reste dans la cellule n'est qu'accessoire, résulte de l'activité de l'énergide, et ainsi la notion de cellule se fusionne pour Hansen, Van Bambeke, etc., avec la notion de l'énergide. Cette dernière est précisée par Strassburger de la façon suivante. Il admet que le protoplasme est constitué par deux substances : l'une, le kinoplasme ou protoplasme moteur, transmet à l'autre, trophoplasme ou protoplasme nutritif, les impulsions du noyau. Or dans certains organismes que Strassburger appelle *non-cellulaires*, la masse du protoplasme peut ne pas se diviser et contenir un grand nombre d'unité de kinoplasme renfermant chacune un noyau et constituant une énergide. Ainsi le corps n'est point divisé en cellules, morphologiquement parlant, mais le trophoplasme est sous la dépendance de tous les noyaux, agissant chacun sur la portion de cytoplasme qui lui est immédiatement adjacente ; de telle sorte que, physiologiquement, il y a autant de cellules en puissance, d'énergides, que de noyaux épars dans la masse cytoplasmique indivise.

Et la notion de l'énergide n'est pas seulement applicable aux végétaux à thalles non différenciés en cellules, mais aussi bien aux syncytiums animaux, que ceux-ci soient primitifs (c'est-à-dire produits par

la division répétée un grand nombre de fois d'un noyau primitif dans une masse protoplasmique qui reste indivise) ou secondaire (c'est-à-dire provenant de la fusion, de la coalescence de cellules préalablement bien individualisées, comme cela se présente, par exemple, chez les Myxomycètes, *alias* Mycetozoaires).

La notion de l'énergide, ainsi comprise, semble devoir se substituer peu à peu à la notion de la cellule, parce qu'elle est plus générale et plus conforme à la réalité. Elle seule permet de concevoir et d'expliquer dans une certaine mesure, ces anastomoses si nombreuses qui existent entre les éléments cellulaires voisins, qui font qu'en somme on peut admettre avec Heitzmann, Rauber, Hammar, Delage, Labbe, Mongommery, etc., que l'organisme tout entier est formé d'un immense symplaste primitif, dans lequel l'individualisation morphologique des cellules n'est que secondaire, et représente simplement une complication de la forme constituant un perfectionnement nécessité par l'accroissement de la taille et l'augmentation des échanges nutritifs.

D'ailleurs, ce qui fait l'importance de cette notion d'énergide, c'est que, depuis un certain nombre d'années, les recherches histologiques ont montré que, loin d'être l'exception, comme on le croyait autrefois, la présence de plusieurs noyaux dans une même masse protoplasmique indivise est extrêmement fréquente. Le fait est depuis longtemps démontré pour certain éléments tels que les éléments glandulaires.

Il n'a pas attiré autant l'attention en ce qui concerne les éléments épithéliaux de revêtement, dans lesquels on ne signale le plus souvent qu'un seul noyau ; or, à la suite de recherches effectuées sur des animaux appartenant à un grand nombre de groupes de Mammifères, j'ai été amené à penser que si le schéma classique, — une masse cytoplasmique, un noyau —, est le plus souvent exact pour de telles cellules épithéliales, cela n'est pas une règle absolue ; loin de là, chez certains animaux, il est extrêmement fréquent de rencontrer des cellules épithéliales pourvues de deux ou de plusieurs noyaux, à l'état absolument normal ; et même si certains types présentent de telles cellules d'une façon constante et en nombre considérable, il n'en est aucun parmi ceux que j'ai étudiés, qui n'en puisse montrer des exemples ; il n'y a qu'une différence dans le degré de fréquence.

L'étude de tels éléments m'a conduit à en rechercher l'origine et à en suivre l'évolution ; j'ai été ainsi amené à reconnaître que ces cellules plurinucléées se forment le plus souvent par le même processus, et qu'elles présentent dans leur évolution, et plus spécialement dans celle de leurs systèmes nucléaires, des particularités telles qu'il m'a semblé utile de désigner ces derniers par un vocable nouveau, qui permette de réunir dans une même catégorie tous les éléments plurinucléés qui présentent les susdites particularités.

J'ai donc donné le nom de *système de noyaux géminés* aux complexes nucléaires que l'on ren-

contre dans de telles cellules, en spécifiant que les caractères de ces systèmes sont les suivants :

Ils se composent le plus souvent de deux, plus rarement d'un plus grand nombre de noyaux, fréquemment accolés par une portion plus ou moins grande de leur membrane nucléaire. Ces noyaux multiples, ainsi contenus dans une même cellule, proviennent de la division par voie d'*amitose* du noyau primitif de cette cellule. Ils restent généralement accolés pendant la plus grande partie de la vie cellulaire et ne se séparent complètement que quand la cellule arrive à la sénescence. Mais, quels que soient leurs rapports entre eux, on constate toujours une très remarquable *concomitance d'évolution*, telle qu'ils ont constamment même constitution dans une même cellule (et c'est là un second caractère extrêmement important) ; de telle sorte qu'il semble qu'il s'agisse là d'un noyau évoluant en deux ou plusieurs parties séparées, plutôt que de plusieurs noyaux physiologiquement indépendants.

Il résulte de cette définition que le terme de *noyau géminé* sous-entend *l'origine amitotique* du complexe nucléaire, la *concomitance d'évolution* des divers composants de ce complexe, et *l'absence de modifications du cytoplasme qui reste toujours indivis*. Ces trois conditions sont absolument nécessaires, et leur énoncé suffit pour que l'on conçoive *a priori* que le nom de noyaux géminés ne peut s'appliquer à tous les systèmes nucléaires de cellules plurinucléées. En effet, de tels systèmes peuvent pro-

venir d'une amitose récente, et la cellule peut avoir été fixée au moment où, après la karyodiérèse, allait s'effectuer la division du protoplasme. D'autres, surtout signalés dans les cellules glandulaires (par exemple dans la glande mammaire) quoique morphologiquement semblables à des noyaux géminés, ne sauraient néanmoins mériter ce nom, encore qu'ils proviennent d'une amitose, car le plus souvent un des noyaux dégénère et l'autre seul subsiste ; d'où manque de cette concomitance d'évolution qui fait partie intégrante de la définition des noyaux géminés.

Ainsi, pour pouvoir affirmer qu'un système nucléaire rentre dans le groupe des systèmes géminés, il faut connaître son évolution ; en d'autres termes, la notion de noyaux géminés n'est pas purement statique. Mais, malheureusement, les cas sont rares où l'histologiste peut constater directement l'évolution d'une cellule ; il n'y a guère qu'un seul objet d'étude qui lui permette de le faire : ce sont les épithéliums stratifiés (1). Dans ceux-ci, la considération des couches successives, en allant de l'assise basale à la superficie, permet d'observer une série graduée montrant des cellules aux divers stades de leur évolution, depuis la cellule jeune jusqu'à celle épuisée et tombant déjà en dégénérescence. Et c'est particulièrement dans les épithéliums à évolution cornée qu'on

1. Un autre objet intéressant à ce point de vue serait aussi le tube ovipare des Insectes.

peut le plus facilement embrasser d'une vue d'ensemble les phases successives de la vie cellulaire, parce que la desquamation, n'entraînant les cellules que longtemps après leur mort, permet d'étudier les manifestations ultimes de leur vitalité ; chose que l'on ne peut faire aussi bien sur des épithéliums tels que ceux de voies urinaires, où les cellules quittent l'épithélium avant leur complète dégénérescence et où le contact des éléments des strates supérieures avec des liquides tels que l'urine peut introduire des perturbations dans leurs processus métaboliques, et modifier leur évolution normale sans que nous sachions au juste combien et en quoi ils le font.

Ces diverses considérations permettent de comprendre que mes recherches aient particulièrement porté sur les épithéliums à évolution cornée. Quant aux autres épithéliums stratifiés, j'ai eu également l'occasion de les étudier et d'y rechercher les processus que j'avais pu mettre en évidence dans ceux du type précédent : je les ai d'ailleurs retrouvés, au moins en partie ; mais étant donné les modifications qu'ils présentent parfois, résultant sans doute des conditions spéciales et quelque peu anormales où vivent les éléments, comme je le faisais remarquer plus haut, je n'insisterai pas sur les résultats qu'ils m'ont donnés et sur les conclusions qu'on en peut tirer.

Quant aux épithéliums de revêtement simples, la question devient encore beaucoup plus complexe, car ici le guide que nous avions précédemment nous

fait défaut, et nous sommes incapables d'évaluer l'âge d'une cellule en même temps que nous étudions les particularités de sa constitution ; à plus forte raison de rattacher peut-être l'une à l'autre. Aussi, un des critériums indispensables pour pouvoir affirmer que nous avons affaire à des noyaux géminés nous manquera toujours : ou bien nous y verrons des noyaux en voie d'amitose (le fait n'est pas rare) ; mais nous ne pourrons déduire, par analogie, ce qu'ils deviendront dans des cellules plus vieilles, ou bien nous trouverons des éléments binucléés, mais sans avoir le droit d'affirmer qu'ils proviennent d'une amitose. Aussi, en considérant toutes les restrictions que nous serions obligé de faire dans ce cas, laisserai-je systématiquement de côté ce que l'on peut observer dans les épithéliums simples de revêtement, où pourtant, je le dis une fois pour toutes, mes observations m'ont montré qu'il existe des cellules à complexes nucléaires qui sont, selon toutes les probabilités, des noyaux géminés, mais sans que jamais j'aie pu en avoir la preuve irréfutable, à cause de la nature même du tissu considéré.

Enfin, les difficultés que l'on rencontre dans ce dernier cas se retrouvent, mais encore bien plus considérables, quand on observe les noyaux des cellules glandulaires ; ici, en effet, le cytoplasme et le noyau sont le siège d'échanges incessants motivés par la haute différenciation fonctionnelle des éléments ; et non seulement on ne peut apprécier l'âge de la cellule glandulaire, mais encore on ne peut faire le

départ entre les modifications dues à l'évolution de la cellule prise en elle-même et indépendamment de sa fonction, et celles qui reconnaissent pour cause son activité élaboratrice. Dans ces conditions il serait téméraire de chercher à résoudre le problème à l'aide de données purement morphologiques, comme nous essayons de la faire pour les épithéliums de revêtement.

*
* *

En raison des diverses considérations que je viens d'exposer, j'étudierai donc dans le présent travail exclusivement les épithéliums de revêtement, et parmi ceux-ci spécialement les épithéliums cornés, puisque ce sont eux qui nous permettent le mieux d'évaluer l'âge relatif des cellules (ce qui nous est absolument indispensable), et de les observer dans des conditions où leur évolution est parfaitement spontanée, normale, et non perturbée par des causes accessoires.

Une fois que nous nous serons rendu compte, le plus exactement possible, de la formation des systèmes de noyaux géminés, de leur évolution, etc., dans des conditions absolument normales et physiologiques, nous chercherons dans les faits expérimentaux quelques éclaircissements sur les conditions qui peut-être déterminent ou peut-être simplement modifient la genèse de ces systèmes.

Enfin, de tous ces documents réunis, nous chercherons à déduire ce que l'on peut conclure à un

point de vue beaucoup plus général, touchant la signification morphologique et biologique de l'amitose, encore si controversée actuellement.

Première Partie

CHAPITRE PREMIER

TECHNIQUE

Dans les recherches dont je vais exposer les résultats, j'ai suivi, toutes les fois que j'ai pu le faire, la technique suivante : l'animal était tué par section du bulbe ; ou quand j'avais affaire à des cadavres, j'avais soin de prélever les pièces le plus tôt possible après la mort. De toute façon, les fragments de tissus étaient toujours fixés immédiatement après l'ablation.

Ces fragments se composaient tantôt d'un segment comprenant l'épaisseur totale de l'organe, tantôt seulement d'une certaine étendue de la muqueuse (principalement quand ils étaient destinés à être débités en coupes très fines de 1 ou 2 μ d'épaisseur), ils étaient le plus souvent empruntés aux organes suivants : langue, œsophage, peau, vessie, uretère, vagin, intestin grêle. Quelle qu'en fût l'origine, chaque fragment était aussitôt que possible fixé dans l'un des liquides fixateurs généralement adoptés, ou mieux dans plu-

sieurs, pour pouvoir comparer les images obtenues.

J'ai employé aussi principalement les liquides de Bouin, de Branca, de Zenker, etc. Au contraire, je n'ai que très rarement utilisé les liquides à base d'acide osmique, tels que le Flemming, à cause de leur faible pénétration qui ne s'effectue que lentement, et, d'autre part, en raison des difficultés qu'ils introduisent dans certaines colorations ultérieures.

Dans le cours de mes recherches je fus amené à expérimenter le liquide suivant, dont je m'étais déjà servi depuis longtemps pour l'étude d'autres tissus :

Bichlorure de mercure....	6 gr. 5	solution A
Acide picrique	Q. S. pour saturer	
Eau.....	100 cmc	

A 85 centimètres cubes de solution A, ajouter 15 centimètres cubes de formol du commerce. Enfin, au moment de s'en servir ajouter 1 o/o de solution aqueuse d'acide chromique à 16,5 o/o.

Ce liquide présente les avantages suivants : il fixe rapidement, pénètre bien et conserve admirablement la structure du noyau et du cytoplasme. Il permet toutes les colorations ultérieures, ne gonfle ni ne durcit trop les tissus de substance conjonctive. Il faut ajouter l'acide chromique au moment de s'en servir et fixer de préférence à l'obscurité. Il se produit après un temps variable, suivant la température, un changement de coloration et finalement un léger précipité sans importance, car il ne pénètre pas dans les pièces (d'ailleurs pour obvier à cet inconvénient,

on peut supprimer l'acide chromique, ce qui nous ramène aux proportions près, à la liqueur de Mann ; les résultats obtenus sont le plus souvent également bons ; mais la fixation de certains details très fins est un peu moins delicate). Enfin, tous les composants de ce liquide étant soluble également dans l'eau et dans l'alcool, il ne se produit jamais dans la pièce de précipités à la suite d'un lavage insuffisant, comme cela se rencontre après l'emploi des liquides à base de bichromate, tel que celui de Zenker par exemple.

Les fœtus et un grand nombre de pièces furent également fixés dans un liquide présentant la composition suivante, et qui a sur le précédent l'avantage de se conserver indéfiniment, et de durcir encore moins les tissus dermiques, ce qui permet l'obtention de coupes d'épaisseur encore plus faible :

Solution aqueuse saturée d'acide picrique et de sublimé	100 cmc.
Solution aqueuse d'acide chromique à 16 o/o	2 cmc. 5
Solution aqueuse de chlorure de platine à 3 o/o.	3 cmc.

Fixation, comme avec l'autre liquide, en deux à douze heures, suivant le volume des objets. Lavage à l'eau qui peut être sommaire, pour la même raison que plus haut (1). Mais ce liquide s'il présente des

1. La formule de ce liquide a été publiée. Voir C. R. Congrès internat. d'anatomie, Genève, 1905, p. 47 et Böhm et Oppel, *Manuel de technique microscopique*, traduit par de Rouville, 4e édition française.

qualités remarquables au point de vue de la fixation, a l'inconvénient de métalliser les éléments de telle sorte que certaines colorations sont parfois ralenties, surtout quand le séjour de la pièce dans le fixateur a été prolongé.

Quant aux colorations dont j'ai fait usage, elles ont été très diverses ; mais celles qui m'ont donné de beaucoup les meilleurs résultats sont : une triple coloration à l'hémalun-orange-éosine (1), l'hématoxyline ferrique seule ou associée à l'orange G ou à la rubine S, et la safranine seule ou associée au picro-indigo-carmin ou au picro-bleu n° 2 de Dubreuil.

---

1. J'apprécie particulièrement pour la coloration acide le mélange à parties égales d'éosine, orange G et aurantia ; soit 1 gramme de chacun pour 100 cmc. d'eau. La couleur de l'orange persiste beaucoup mieux malgré le lavage à l'alcool à 90 degrés.

CHAPITRE II

ÉTUDE DES NOYAUX GÉMINÉS TYPIQUES OBSERVÉS CHEZ LES RONGEURS

L'observation des systèmes de noyaux géminés pourrait se faire dans un épithélium corné appartenant à l'un quelconque des groupes de Mammifères que j'ai étudiés, puisque partout j'ai réussi à en reconnaître des exemples nets. Néanmoins certains ordres, tels que celui des Rongeurs (au moins d'après ce que m'ont montré les différents représentants de ce groupe que j'ai eu l'occasion d'examiner) présentent dans leurs tissus une abondance plus particulièrement remarquable de cellules à systèmes de noyaux géminés. En raison de cette abondance, qui permet d'observer facilement sur une seule coupe tous les stades de l'évolution de ces systèmes, je débuterai dans cette étude par l'exposé de ce que l'on observe chez les Rongeurs ; et plus particulièrement chez le Cobaye. Le choix de cet animal est dicté par plusieurs raisons : c'est le seul chez lequel les noyaux géminés aient été signalés avant le présent travail ; d'autres part, c'est parmi les Rongeurs, celui qui présente avec le maximum de fréquence des cellules plurinucléées ;

et enfin, c'est celui sur lequel ont de préférence porté mes observations et mes expériences.

Mais, chez le cobaye même, les différents épithéliums de revêtement ne se montrent pas également

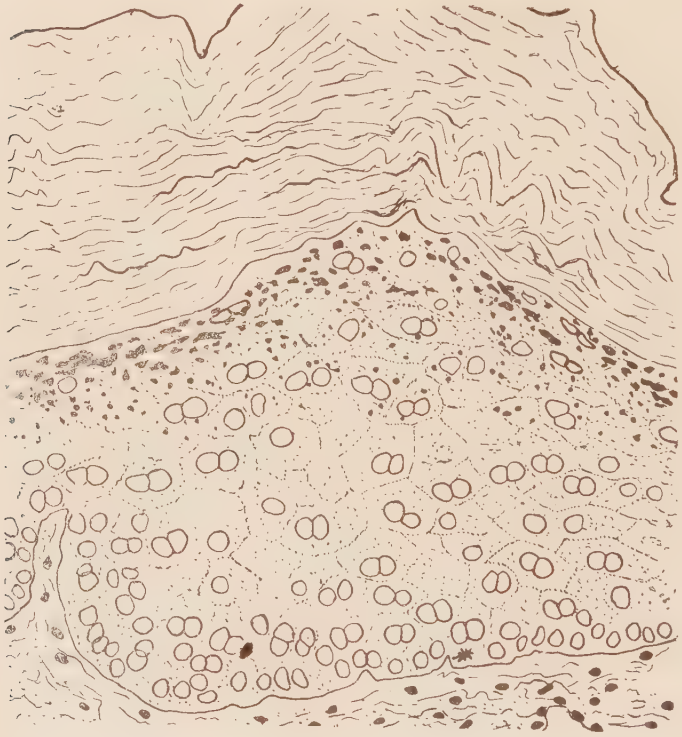


Fig. 1

Epithélium de la muqueuse œsophagienne du Cobaye

Coupe longitudinale montrant l'abondance des noyaux géminés. Les noyaux de l'épithélium ont été laissés en blanc ; ceux du chorion sont en noir.

riches en systèmes géminés et ceux chez lesquels prédominent ces formes sont la peau et surtout les muqueuses de la langue et de l'œsophage, d'ailleurs tous épithéliums du même type malpighien à évo-

lution épidermique. Examinons donc par exemple ce qu'on observe dans une coupe perpendiculaire à la surface de la muqueuse œsophagienne (*fig. 1*).

Même avec un faible grossissement, on est immédiatement frappé de la grande proportion des cellules épithéliales qui possèdent plusieurs noyaux. Ces noyaux, au nombre généralement de deux, plus rarement de trois ou de quatre, affectent entre eux des rapports assez constants ; le plus souvent ils sont intimement accolés et se compriment mutuellement, de telle sorte que la zone de contact est une surface plane. Le complexe ainsi formé peut rester indivis pendant toute l'évolution cellulaire; ou bien, de préférence à la superficie de la couche de Malpighi, on peut rencontrer des cellules où les noyaux sont parfaitement séparés et même à une certaine distance l'un de l'autre.

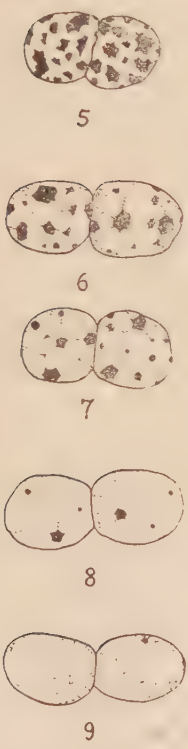
Variation des rapports entre les composants d'un même système, suivant son âge.

Cette simple observation suffit à nous montrer que les caractères des noyaux géminés sont variables suivant le niveau de l'épithélium considéré. Aussi, puisqu'il faut prendre un type, choisirai-je comme base d'une description le système géminé tel qu'il est au

moment où il vient se former et tel qu'on peut l'observer dans les assises inférieures du *stratum filamentosum*, par exemple. Je montrerai ensuite à quel processus ce système doit son origine ; enfin je décrirai son évolution ultérieure et les manifestations dont il peut encore être le siège.

Dans le *stratum filamentosum* donc, les systèmes se composent le plus souvent de deux noyaux égaux en volume (à de rares exceptions près, sur lesquelles j'aurai l'occasion de revenir) et généralement accolés par une portion assez notable de leur surface, plane par compression réciproque. Les dimensions moyennes du système sont d'environ 15 μ de plus grand diamètre sur 7 μ à 8 μ de diamètre transversal ; ce qui indique que chaque composant est à peu près sphérique, avec environ 7 μ 5 de diamètre. Chacun d'eux est pourvu d'une membrane nucléaire, renfermant, au sein d'un enchylème non colorable par l'hématoxyline ferrique, un certain nombre de masses chromatiques arrondies ou légèrement irrégulières ; le nombre de ces masses peut être différent dans deux noyaux d'un même système ; mais le plus souvent il semble être approximativement le même ; en tous cas, autant qu'on peut en juger par l'évaluations de leur volume, la chromatine paraît à peu près également répartie dans les deux noyaux. Le nombre des masses chromatiques est variable : le plus souvent il y en a de 4 à 6 grosses (d'environ 2 μ à 2 μ 5 de diamètre) dans chacun des noyaux composants. Ces masses chromatiques sont fréquemment

accolées à la face interne de la membrane nucléaire ; celles qui baignent librement au sein de l'enchylème y sont maintenues en suspension par de fins filaments de linine, qui dessinent un réseau délicat à l'intérieur du caryoplasme. Enfin, je mentionnerai qu'il est très fréquent de voir une ou plusieurs masses chromatiques disposées de part et d'autre de la cloison de séparation des deux noyaux.



Modifications de la structure des noyaux géminés au cours de leur évolution.

Par la triple coloration hématoxyline-éosine-orange G, on constate d'autre part que les masses chromatiques assez grosses (2μ à 2μ 5) qui se colorent uniformément en noir opaque par l'hématoxyline ferrique, sont en majeure partie constituées par de la substance acidophile, et se présentent avec tous les caractères de nucléoles. Quant à la chromatine proprement dite, elle est bien moins abondante et se montre sous forme de granulations disposées irrégulièrement sur le réseau de linine, ou collées à la face interne de la membrane nucléaire. Quelques masses enfin, plus grosses, sont assez régulièrement accolées aux nucléoles, et contribuent à leur donner le contour irrégulier et comme épineux, qu'ils présentent après la coloration à l'hématoxyline ferrique.

La forme générale des noyaux est sphérique ou ovoïde, et leur plus grand axe peut dans ce cas être ou parallèle ou perpendiculaire à la cloison mitoyenne. Toutefois, cette dernière disposition est la plus fréquente. Quant à l'orientation du complexe tout entier, elle est naturellement variable ; mais le plus souvent le grand axe du système est parallèle à la surface de la muqueuse, ou au moins à partir des couches moyennes du *stratum filamentosum*.

Telle est la constitution d'un système de noyaux géminés typique. Je ferai remarquer, avant d'aller plus loin que, hormis les particularités touchant son appareil nucléaire, une cellule à noyaux géminés ne présente rien de spécial qui attire l'attention sur elle, ni dans sa forme, ni dans la constitution ou les affinités de son cytoplasme, ni dans ses dimensions. D'autre part, les systèmes de tels noyaux se rencontrent dès les assises profondes de la couche de Malpighi avec la constitution que je viens de décrire, ce qui laisse à supposer qu'ils prennent vraisemblablement naissance dans la couche la plus basale ou dans celles immédiatement sus-jacentes.

Comment s'effectue cette genèse ? C'est ce que je vais maintenant exposer.

CHAPITRE III

GENÈSE DES SYSTÈMES DE NOYAUX GÉMINÉS

Le nombre des karyokinèses est assez considérable dans les épithéliums qui nous occupent, et on peut *a priori* se demander si les systèmes de noyaux géminés ne tirent pas leur origine d'une mitose non suivie de division ultérieure du cytoplasme. Severin qui le premier mentionna dans les épithéliums de la langue et de la bouche de cobaye, une grande quantité de cellules à deux noyaux, rappelle l'opinion de Nussbaum qui représentait ces cellules comme provenant d'une division nucléaire directe effectuée suivant le schéma de Remak. Mais il ajoute que cela n'est pas prouvé, et que, comme le suggère Flemming, elles peuvent tirer leur origine d'une mitose non suivie de division du protoplasme. Pourtant il signale par ailleurs de nombreuses amitoses dans la muqueuse œsophagienne du lapin, mais ne se prononce pas catégoriquement sur l'origine des cellules pluri-nucléées.

Pour mon compte personnel, je ne pense pas que les systèmes géminés puissent provenir d'une karyo-

kinèse antérieure ; alors que les figures karyokinétiques sont peu nombreuses, les systèmes géminés sont extrêmement abondants ; de plus, la distance séparant les deux spirèmes issus d'une karyokinèse est toujours beaucoup plus grande que celle qui sépare les deux composants d'un système géminé.

Au contraire, il faut remarquer le nombre vraiment considérable de noyaux qui se présentent à divers stades de la division directe ; et comme d'autre part on trouve tous les intermédiaires entre de tels noyaux et des systèmes géminés typiques, tels que ceux que je décrivais ci-dessus, je me crois autorisé à affirmer que ces derniers tirent leur origine d'une division directe d'un noyau du *stratum germinativum*, et non d'un processus karyokinétique.

Le nombre considérable des noyaux géminés explique donc la fréquence des figures amitotiques qu'on trouve dans les couches basales de l'épithélium. Dans une publication antérieure, j'ai déjà décrit le processus de cette amitose, et je me contenterai ici de reprendre ce que je disais alors, en comblant quelques lacunes.

L'amitose dans les épithéliums que nous étudions s'effectue suivant le processus que Wasielewski a dénommé la *diatmèse*, par opposition à la *diaspase* ou évolution suivant le schéma de Remak. Cette dernière, qui se rencontre surtout dans les éléments cellulaires à forme variable, par exemple dans les éléments lymphoïdes, est caractérisée par l'allongement du noyau en forme de biscuit, l'étirement et

finalement la rupture du pédicule médian qui réunit les deux extrémités renflées. Ici, au contraire, le noyau se trouve à l'étroit dans le corps cellulaire (chose que l'on concevra d'autant mieux qu'il faut se rappeler que l'amitose s'effectue dans les couches les plus basales du stratum germinativum, où les éléments sont fortement serrés les uns contre les autres), et celui-ci ne peut guère se déformer, en raison de ses rapports. Il en résulte que le noyau, contraint d'évoluer dans un tout petit espace, ne peut s'étirer ; par suite, le pédicule reliant les deux moitiés est extrêmement court, réduit à l'état virtuel : il est représenté par un petit pertuis persistant plus ou moins longtemps dans la cloison de séparation qui se constitue entre les deux moitiés du noyau primitif.

Donc le processus de séparation de ces deux moitiés est essentiellement constitué par l'apparition d'une cloison qui, partant de la périphérie, au niveau du petit équateur du noyau primitif, s'enfonce de plus en plus dans la profondeur. Quelle est l'origine de cette cloison ? Elle est due à une invagination annulaire de la membrane nucléaire, véritable sillon d'étranglement circulaire qui s'approfondit de plus en plus et dont les deux lèvres se juxtaposent bientôt et semblent s'accoler intimement. Cette disposition pourrait faire croire qu'on a ici affaire à une cloison unique, ce que certains auteurs appellent *cloison de refend*. Je ne crois pas qu'il s'agisse là d'une sorte de membranelle, formée d'un seul

feuillet, car en en suivant le développement d'une façon très attentive, on peut un certain temps y reconnaître les deux lèvres du sillon de constriction qui ne s'accolent que secondairement, et sans doute sans jamais se fusionner absolument. Ce dernier point est d'ailleurs facile à mettre en évidence en considérant le mode d'évolution ultérieure des deux composants d'un système géminé. Nous avons donc affaire ici à un processus absolument semblable à celui décrit déjà dans un certain nombre de cas, en particulier par Gœppert (dans les amitoses nombreuses qu'on rencontre dans les noyaux annulaires de la couche lymphoïde du foie de la salamandre).

Diverses phases du processus de cloisonnement par incisure latérale.

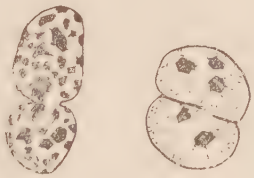
Le sillon ainsi apparu à l'équateur du noyau, d'abord peu accentué, s'approfondit bientôt ; la double cloison qu'il constitue augmente de largeur, à la façon d'un diaphragme-iris dont l'ouverture se rétrécit ; et le pertuis central diminuant toujours de diamètre, finit par s'oblitérer et disparaître, de telle sorte que l'autonomie des deux noyaux-fils se trouve parfaitement réalisée.

Tel est le processus général de formation de la cloison de séparation des noyaux géminés ; toutefois,

la disposition et le mode d'apparition du sillon autour du noyau ne se font pas d'une façon immuable et on peut observer tous les passages entre les deux types suivants :

Tantôt le sillon apparaît parfaitement circulaire, autour du petit équateur du noyau et, en s'approfondissant, limite un pertuis central situé sur le grand axe de ce dernier ;

Tantôt au contraire, l'apparition du sillon se fait d'un seul côté du noyau. C'est alors, en somme, le processus connu sous le nom d'amitose par *fissuration* ou *clivage*. En même temps qu'il s'approfondit, le sillon s'étend latéralement à une plus grande surface de la membrane nucléaire qu'il finit générale-



14 15

Processus de cloisonnement par invagination annulaire.

ment, mais non toujours, par entourer complètement. On comprend facilement dès lors les images observées : de ce que le sillon est primitivement unilatéral, il résulte que le pertuis de communication des noyaux-fils se trouve situé, non plus sur le grand axe du noyau primitif, mais excentriquement, et qu'il est plus ou moins voisin de la surface de ce dernier ; même il peut se trouver absolument accolé à

la face interne de la membrane nucléaire. Enfin, il peut encore arriver que les deux extrémités du sillon, en progressant, ne viennent pas exactement à la rencontre l'un de l'autre, mais qu'elles soient à des niveaux légèrement différents, de telle sorte que le sillon ne décrit pas exactement une circonférence, mais une hélice.

Ces deux modes d'apparition et de progression de la cloison de séparation des deux noyaux-fils se rencontrent presque aussi fréquemment l'un que l'autre, et si le second est un peu plus commun que le premier, cela n'a rien d'absolu.

Ainsi donc, le processus de cette amitose se manifeste au premier abord surtout par l'apparition d'une cloison mitoyenne. Se produit-il ou non des modifications de la chromatine pendant cette évolution ? J'avais laissé antérieurement cette question sans solution, et me crois aujourd'hui en mesure de répondre par l'affirmative, mais en faisant dès maintenant quelques restrictions sur lesquelles je reviendrai plus loin.

Si l'on examine avec grand soin les systèmes géminés qu'on peut observer dans les assises les plus basales de l'épithélium, on constate que tous ne présentent pas la même structure. Alors que les uns montrent dans les assises les plus profondes, celle que j'ai décrite plus haut comme type, et telle qu'on la rencontre communément dans le *stratum filamentosum*, d'autres se font remarquer par leur *richesse toute particulière en chromatine*, et sur-

tout par la disposition très spéciale de celle-ci. En effet, par l'hématoxyline ferrique, on constate la présence, à l'intérieur de la membrane nucléaire, bien nette, et au sein d'un enchylème incolore, d'un grand nombre de petites masses chromatiques, disposées sans ordre et de forme particulièrement irrégulière ; elles sont le plus communément hérissées d'épines, de pointes, de protubérances, et ce n'est que tout à fait exceptionnellement qu'on leur trouve un contour arrondi. Ces masses sont en majeure partie disposées à une faible distance de la membrane nucléaire, de telle façon que, sur une coupe ayant ouvert un noyau, le centre de celui-ci occupé seulement par l'enchylème incolore, semble partiellement vide (Voyez les figures de la planche). Ces particules chromatiques sont maintenues en suspension dans le caryoplasme par de rares et fins filaments de linine, qui constituent un réticulum discontinu assez difficile à mettre en évidence qui souvent même manquer complètement. Elles sont le plus souvent très comparables entre elles au point de vue de leurs dimensions, et de petite taille ; pourtant on peut en rencontrer quelques-unes toujours peu nombreuses, plus grosses, suspendues généralement plus au centre du noyau. Dans tous les cas, la membrane nucléaire, très mince, mais nette, est tapissée intérieurement de petites masses irrégulières, d'aspect croûtelleux.

En étudiant des noyaux présentant une telle structure sur des coupes colorées à l'hématéine-éosine-

orange G, on constate que la plupart de ces masses sont bien constituées par de la chromatine vraie, basophile. Seules celles qu'on rencontre parfois suspendues dans le caryoplasme, plus grosses et de contour plus arrondi, toujours très peu nombreuses (on peut en rencontrer 1 ou 2 dans chaque moitié du noyau mais souvent il n'y en a pas du tout) se présentent, après une telle coloration, avec une teinte rouge, généralement très pâle, et possèdent tous les caractères de nucléoles.

Ainsi donc, cette structure spéciale est caractérisée par une répartition particulière de la matière chromatique plus abondante, et localisée surtout dans la zone externe du caryoplasme ; cette matière est fragmentée en un grand nombre de masses d'aspect croûtelleux ou épineux, mais toujours remarquablement irrégulières ; les nucléoles sont en nombre beaucoup plus restreint que normalement, et peuvent manquer totalement. Au premier abord, surtout à un grossissement relativement faible (800 diamètres par exemple), la disposition de la chromatine est si nettement différente de celle des noyaux à l'état quiescent, qu'on pourrait être tenté de croire qu'on a affaire aux premières phases de la formation d'un spirème ; mais l'étude attentive de ces noyaux a un grossissement plus fort (1.200 à 1.500 diamètres) ne permet pas une telle confusion : ici on rencontre une irrégularité spécifique des masses chromatiques, totalement différente de cet aspect arrondi qu'on trouve aux masses chromatiques d'un noyau en

imminence de karyokinèse, et si le réticulum de linine disparaît plus ou moins complètement, la membrane nucléaire ne fait défaut à aucun moment et reste toujours facile à mettre en évidence.

Les caractères de cette structure sont si spéciaux que je n'hésite pas à proposer pour elle un terme nouveau, qui nous permette au moins d'en parler sans longues périphrases ; je l'appellerai, faute d'un autre terme qui en décrive mieux les détails particuliers, *structure périkaryochromatique* (1).

Quelle signification devrons-nous donner aux noyaux à structure périkaryochromatique ?

Remarquons tout d'abord que cette structure, encore qu'elle soit loin d'être exceptionnelle n'est pas absolument constante, en ce sens qu'on rencontre fréquemment des noyaux que la présence d'un sillon de constriction superficielle, plus ou moins accentué, autorise à affirmer en voie d'amitose et qui ne l'offrent pas. Mais d'autre part, elle est assez fréquente pour avoir le droit d'être considérée comme un processus normal ; et enfin elle prédomine dans des noyaux qui sont, de toute évidence, en voie d'amitose, et peut se rencontrer à tous les stades de la gémination.

Ces remarques me paraissent en faveur de l'opinion

---

1. J'entends par ce terme : à chromatine disposée dans la zone externe du noyau, mais *dans* le noyau et non *autour*, à l'extérieur, comme étymologiquement ce vocable pourrait le faire concevoir.

que la structure périkaryochromatique constitue un stade, probablement très fugace et transitoire, du processus de division amitotique des noyaux dans les épithéliums qui nous occupent ; je dis transitoire et fugace en raison du nombre relativement restreint des figures qu'on en rencontre, comparativement à la fréquence considérable des noyaux géminés (il est vrai que d'autre part il ne faudrait pas exagérer la petitesse de ce nombre, car il y a manifestement beaucoup plus de noyaux divisés déjà ou encore indivis à structure périkaryochromatique que de karyokinèses dans le *stratum germinativum*). Quoi qu'il en soit, il me paraît vraisemblable que ces modifications chromatiques s'effectuent très rapidement. Elles semblent se produire de préférence au début de la division nucléaire, et si, parfois, on en rencontre des exemples dans des noyaux ayant achevé presque complètement ou même complètement leur division et constituant un système adulte au point de vue de l'autonomie des noyaux-fils, je pense qu'il faut incriminer la vitalité de la cellule plus ou moins profondément atteinte, et que c'est ce qui a déterminé un ralentissement anormal dans l'évolution du processus.

Quant aux noyaux simples, indivis, qui présentent la structure périkaryochromatique sans aucune autre modification du côté de leur membrane nucléaire, on ne les trouve que dans la couche basale du *stratum germinativum :* je les considère comme des noyaux en prophase d'amitose, et des-

tinés à subir prochainement le processus de division tel que je l'ai décrit plus haut.

En somme, voici comment je pense que s'effectue la division par voie amitotique des noyaux qui nous occupent : elle comprend vraisemblablement deux processus : l'un de modifications dans la structure et la répartition de la chromatine, et l'autre caractérisé par les modifications dont la membrane nucléaire est le siège ; d'ailleurs ces deux processus peuvent empiéter plus ou moins complètement l'un sur l'autre et même se passer simultanément, mais c'est là une exception. Quoi qu'il en soit, les modifications observées à l'intérieur du noyau sont les suivantes : les nucléoles diminuent de nombre et disparaissent ; ce n'est que tout à fait exceptionnellement, et alors qu'il n'y en avait qu'un dans le noyau, que j'ai vu s'effectuer une division de ce nucléole par striction médiane. Le réticulum de linine disparaît en grande partie. Simultanément, la chromatine éparse sous forme de fines et nombreuses granulations, se condense tout en augmentant de masse totale, en un grand nombre de grumeaux irréguliers qui se disposent dans la zone périphérique du noyau ou à la face interne de la membrane nucléaire en sortes de croûtelles. En même temps le noyau devient légèrement plus globuleux.

Puis, peu à peu, après une période d'état probablement fort courte, la chromatine subit des changements inverses des précédents ; on voit les masses se désagréger comme si elles se pulvérisaient ; la

chromatine diminue et disparaît alors véritablement en partie ; et au fur et à mesure qu'il devient plus difficile de la mettre en évidence, on voit réapparaître les nucléoles relativement nombreux, que j'ai signalés dans les noyaux géminés typiques, et qui manquaient d'une façon à peu près constante pendant la période d'état. Remarquons en passant cette sorte de balancement qui existe entre la masse chromatique acidophile des nucléoles (pyrénine) et la chromatine vraie basophile. C'est là un phénomène assez général, sur lequel j'aurai l'occasion de revenir plus loin.

Pendant que s'effectuent, à l'intérieur du noyau, les diverses modifications que je viens de sérier, la membrane nucléaire persiste toujours, et on y voit se succéder tous les phénomènes que j'ai décrit ci-dessus (formation d'un sillon de constriction, etc.). A aucun moment elle ne disparaît et à aucun moment non plus on ne voit dans le cytoplasme trace de figure achromatique.

De ces deux processus (modifications chromatiques et modifications du côté de la membrane) le second est celui qui met de beaucoup le plus de temps à s'effectuer ; et c'est ce qui explique que, le plus souvent, la cloison de séparation de noyaux-fils présente encore un pertuis de communication, alors qu'on ne trouve plus trace des modifications chromatiques ; et c'est également pour cette raison que, pour apercevoir ces dernières, il faut confiner ses recherches

dans les assises les plus basales du *stratum germinativum*.

Telles sont, d'après mes observations, les différentes phases de la division amitotique dans les épithéliums qui nous occupent, ou du moins telle est la seule interprétation qui me semble rationnelle, des nombreuses figures que j'ai pu observer. Quant aux conclusions qu'on peut en tirer, touchant la signification de l'amitose, je me propose d'y revenir dans la seconde partie de ce travail.

*
* *

Dans la description qui précède, nulle part je n'ai fait allusion au centrosome, ni décrit un rôle spécial, soit de cet organite, soit d'une portion de cytoplasme différencié (archoplasme...) dans le processus amitotique. Ces organes cellulaires ont été fréquemment décrits par nombre d'auteurs, qui leur ont fait jouer un rôle actif dans la division des éléments qu'ils observaient : le plus souvent le lieu d'apparition du sillon de constriction était lié à la situation du centrosome qui s'y enfoncerait, etc. J'aurai d'ailleurs l'occasion de revenir sur ce sujet quand je discuterai la valeur physiologique de l'amitose. Pour le moment, je me contenterai de dire que, dans le nombre très considérable de noyaux en voie d'amitose que j'ai examinés, je n'ai jamais vu dans le cytoplasme de portion différenciée jouant un rôle quelconque pendant l'évolution du processus de division, ni de granulation à laquelle on puisse donner le nom de cen-

trosome, et qui présente une relation quelconque avec le lieu d'apparition du sillon de constriction. Je crois néanmoins que les faits que je viens de décrire méritent le nom de division amitotique du noyau, à l'encontre de l'opinion de Benda qui dénie le nom d'amitose à ces fragmentations nucléaires quand on ne peut voir de relations entre le noyau et l'archiplasme ou les centrosomes. (Cf. C. R. Congrès Internat. 1905, Genève, discussion, p. 57-58.) D'ailleurs, il s'agit là plutôt d'une question de définition que nous reverrons plus loin.

Mais, si je n'ai pu mettre en évidence le centrosome au moment où se constitue la cloison de séparation des noyaux-fils, il n'en est pas de même pendant les dernières phases de l'amitose, et surtout alors que le processus vient de prendre fin. Dans ce cas, on peut voir fréquemment, mais non toujours, le centrosome (fig. 44), qui se présente alors sous forme d'une très fine granulation, disposée le plus souvent presqu'en face de la cloison de séparation des deux noyaux, à une certaine distance de ceux-ci.

CHAPITRE IV

ANOMALIES DE LA DIVISION AMITOTIQUE

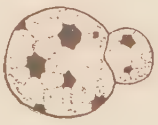
Avant d'aller plus loin, il me paraît utile de signaler que, si dans le plus grand nombre des cas, l'amitose qui donne naissance aux noyaux géminés s'effectue suivant le mode que je viens de décrire, il peut néanmoins arriver que ce processus se déforme plus ou moins (*amitoses anormales*) et donne naissance à des noyaux géminés d'un type quelque peu aberrant.

Théoriquement, ces anomalies pourraient *a priori* porter sur l'un des deux ordres de modifications qui apparaissent dans la constitution du noyau au moment de sa division, à savoir, soit sur les modifications de la substance chromatique, soit sur l'apparition et le développement de la cloison de refend.

En ce qui concerne les phénomènes dont la substance chromatique est le siège, je n'ai observé aucun processus aberrant ; il est possible qu'ils n'existent pas toujours, sans que j'aie pu en acquérir la certitude, comme je l'exposais plus haut ; mais chaque fois que j'ai pu les observer, ils se présentaient avec les mêmes caractères d'une façon très constante. Quant à

l'apparition et au développement de la membrane de refend, ils sont plus sujets à variations. Normalement dans l'amitose type, l'invagination de la membrane fait sa première apparition autour du petit équateur du noyau, et partage celui-ci en deux moitiés assez rigoureusement égales ; tout au plus voit-on parfois une légère déviation, en forme d'encoche, sur la ligne d'insertion de cette cloison, et j'inclinerais à croire que cette sinuosité correspond à l'emplacement ultime du pertuis de communication. Mais, anormalement, la cloison peut diviser le noyau en deux parties plus ou moins inégales, et je distinguerai pour la commodité de l'exposé trois types principaux entre lesquels, je me hâte de le faire remarquer, existent tous les termes de passage.

16



17

Noyaux géminés anormaux (Voy. aussi fig. 18.)

Le premier cas montre les noyaux fils très légèrement inégaux. Encore est-il parfois très difficile d'affirmer le fait d'une façon absolue, car l'inégalité dans un plan est susceptible d'être compensée par une inégalié inverse dans un autre plan, et l'appréciation peut en être parfois difficile. Quoi qu'il en soit dans ce cas, la substance chromatique et les nucléoles sont également répartis dans les deux composants, et le système ne diffère nullement dans son évolution

ultérieure, des systèmes où les composants sont rigoureusement égaux.

Mais la différence de volume des noyaux-fils peut être très manifeste : l'un par exemple peut sembler environ deux fois plus petit que l'autre (fig. 16) ; il est alors généralement assez régulièrement sphérique ou ovoïde, alors que le grand noyau est généralement allongé, et cela le plus souvent dans une direction perpendiculaire à la surface de contact des deux composants du système, surface que Child appelle la *nuclear plate*. Dans ce cas, le grand noyau semble toujours plus riche en chromatine que son jumeau, soit que celle-ci s'y trouve répartie en un certain nombre de masses assez volumineuses, soit quelle se présente disséminée en petits grumeaux fins et nombreux ; il en est généralement de même pour les nucléoles.

Enfin, la différence de volume des deux noyaux-fils peut être encore beaucoup plus accentuée ; et on voit alors (fig. 17 et 18) un noyau possédant à peu près la teneur en chromatine d'un noyau normal, parfois légèrement vésiculeux, auquel il est accolé un tout petit noyau. Ce dernier est toujours pauvre en chromatine, parfois dépourvu de nucléole et peut être hémisphérique ou lenticulaire : il est généralement séparé du premier par une cloison plus ou moins concave.

Comme il est facile de s'en rendre compte, ces différents degrés d'inégalité dans les produits de la division directe sont dus à une apparition excentrique

du sillon de constriction. Je me contente de signaler pour le moment ces anomalies, en rappelant qu'on peut trouver tous les passages entre les systèmes géminés normaux et les termes extrêmes ; j'y reviendrai dans un autre chapitre et je montrerai qu'elle influence leur genèse peut avoir sur leur destinée ultérieure.

CHAPITRE V

ÉVOLUTION DES SYSTÈMES DE NOYAUX GÉMINÉS

C'est dans les assises les plus basales du *stratum germinativum* que prennent naissance les noyaux géminés. Il est vrai qu'on peut en rencontrer parfois, même assez haut dans la couche de Malpighi, qui présentent une cloison de séparation encore incomplète, mais c'est toujours dans le *stratum germinativum* qu'on voit débuter l'étranglement ; et le plus souvent c'est dans l'assise la plus profonde. D'ailleurs, il est absolument remarquable que la plupart des systèmes géminés des couches les plus profondes présentent déjà les caractères typiques et souvent même une autonomie parfaitement réalisée des deux noyaux-fils. Dans la couche la plus basale de l'épithélium elle-même, les systèmes géminés sont relativement rares, ou plutôt il est souvent très difficile d'affirmer la présence de noyaux géminés, en raison de la difficulté à mettre en évidence les limites cellulaires, et de la façon considérable dont les noyaux sont serrés les uns contre les autres. Aussi est-il souvent délicat d'apprécier si deux noyaux sont simplement voisins ou s'ils font partie d'un même sys-

tème. Quoi qu'il en soit, il est indiscutable qu'il existe dans l'assise la plus basale, outre des noyaux en voie d'amitose et présentant à différents degrés les diverses modifications que j'ai décrites plus haut des systèmes géminés typiques, où la séparation peut être complète entre les deux constituants (V. fig. 40). L'orientation de ces systèmes est à peu près constante : la *nuclear plate*, la cloison mitoyenne, est parallèle à la membrane basale, ce qui s'explique fort bien si l'on se rappelle que le grand axe des noyaux est le plus souvent perpendiculaire à la membrane basale et que le sillon de constriction apparaît normalement suivant le petit équateur du noyau.

Mais si ces systèmes peuvent se rencontrer dans la couche la plus basale, ils sont infiniment plus fréquents dans la deuxième assise, ou entre la deuxième assise et la première. Si l'on examine avec le plus grand soin ces derniers et si les circonstances sont favorables et permettent de voir distinctivement les limites cellulaires, on constate que dans ce cas, le corps cytoplasmique à système géminé est rattaché par un pédicule plus ou moins effilé, s'insérant entre les cellules de la couche basale à la membrane basale elle-même (fig. 41,42,43). Et la considération de la morphologie de ce pédicule qui disparaît dès que le système géminé est situé un peu plus haut dans l'épithélium, me fait penser qu'il faut en déduire le fait suivant, assez important au point de vue de sa signification, et sur lequel je reviendrai plus loin : quand un noyau de la couche basale du *stratum germinativum* s'est

géminé en se divisant par amitose, la cellule à laquelle il appartient cesse bientôt de faire partie de la couche génératrice et est expulsée dans les assises sus-jacentes. En d'autres termes, *une cellule génératrice ayant subi l'amitose ne reste pas dans la couche basilaire de l'épithélium pour s'y diviser ultérieurement : elle est rapidement poussée dans les couches sus-jacentes et évolue avec les cellules de ces couches.* J'envisagerai d'ailleurs plus loin si c'est par ce qu'elle s'est divisée amitotiquement qu'elle est ainsi expulsée ou parce qu'elle est expulsée qu'elle se divise amitotiquement (Cf. 2e partie).

Si nous suivons maintenant celles-ci, nous constatons (fig. 2 à 9) que les systèmes géminés, d'abord communément orientés de sorte que leur grand axe soit perpendiculaire à la membrane basale, vont bientôt se disposer parallèlement à celle-ci, ce qui s'explique facilement si l'on considère que les cellules de ces épithéliums pavimenteux ont leur plus grande dimension parallèle à la membrane basale. Les deux noyaux se disposent donc côte à côte dans cette plus grande dimension. En même temps, les modifications chromatiques de l'amitose s'achèvent, si elles n'étaient déjà terminées ; le sillon de constriction s'approfondit et le pertuis de communication se bouche, s'il persistait encore. Un peu plus haut (généralement au niveau du *stratum filamentosum*), le plus souvent les deux noyaux sont parfaitement séparés, mais accolés par une très notable portion de

leur surface (un quart au moins de leur plus grand équateur propre). Ils présentent la constitution que j'ai décrite dans mon type, et le plus souvent le grand axe de chacun des composants coïncide avec celui du système. Mais au fur et à mesure que la cellule monte dans le *stratum filamentosum*, on constate que la structure des noyaux subit des modifications : la substance chromatique diminue ; par contre les nucléoles, après avoir augmenté de nombre d'une façon à peu près inverse de la chromatine, et s'être souvent divisés par striction médiane, augmentent de volume en devenant moins colorables et finissent par s'évanouir et disparaître. Le réseau de linine apparaît plus net, et le noyau tout entier devient plus vésiculeux et moins colorable. Pendant ce temps, le cytoplasme des cellules à noyaux géminés ne subit pas de modifications spéciales et différant de celles que l'on rencontre dans les cellul s normales à un seul noyau.

Quand la cellule arrive dans le *stratum granulosum*, les modifications dans la structure des noyaux ont généralement fini de s'effectuer : ils sont plus ou moins globuleux, vésiculeux, à chromatine rare, réseau de linine net, et sans nucléoles (fig. 8 et 9). Les deux noyaux peuvent à ce moment être encore aussi intimement accolés que précédemment. Généralement, toutefois, ils tendent a s'écarter l'un de l'autre, et la membrane mitoyenne diminue de surface ; enfin si les deux noyaux s'écartent encore plus l'un de l'autre, ils deviennent bientôt tangents, puis se séparent

complètement : tout en restant toujours dans la même cellule (fig. 4). (Notons en passant qu'il est très facile d'expliquer ce mouvement de séparation par un phénomène purement physique de turgescence des deux noyaux qui, comme nous l'avons vu, deviennent plus vésiculeux et tendent ainsi à prendre le plus grand volume pour la plus petite surface, c'est-à-dire la forme sphérique, ce qui les écarte fatalement l'un de l'autre).

Cette évolution, cette scission du système, s'effectue généralement dans le *stratum granulosum ;* mais elle peut également s'effectuer dans les couches plus profondes, et l'on en rencontre de nombreux exemples. Inversement elle peut également ne jamais s'effectuer, et l'on retrouve même dans les assises inférieures de la couche cornée, des systèmes dont les composants sont encore largement accolés. Quand la scission se produit ; elle présente un intérêt spécial du fait des considérations suivantes ; la persistance du pertuis de communication, que l'on peut parfois observer dans des systèmes de noyaux situés assez haut dans la couche de Malpighi, pourrait faire supposer que le cloisonnement ne représente pas une véritable *division nucléaire*, mais qu'il reste toujours incomplet sans aller jusqu'à séparer effectivement les deux moitiés du noyau : dans cette hypothèse, il persisterait toujours un pertuis de communication, plus ou moins difficile à voir et qui échapperait à l'observation quand la cloison semble complète. Le fait que les noyaux se séparent fré-

quemment d'une façon complète, et que les cellules contiennent alors deux noyaux parfaitement autonomes, suffit à montrer le mal-fondé de cette hypothèse. Du reste, quand les noyaux sont ainsi parfaitement individualisés il n'existe véritablement *aucune* relation entre eux et je n'ai jamais pu apercevoir soit une communication quelconque par un filament fin comme Bidder en décrit un entre les deux noyaux de certaines cellules des ganglions sympathiques, soit une substance granuleuse internucléaire analogue à celle qu'à décrite Nemiloff dans les amitoses qu'il a observées dans l'épithélium vésical.

Quant à la destinée ultérieure des cellules à noyaux géminés, elle est exactement la même que celle des cellules à noyaux simples : c'est la dégénérescence cornée. La pluralité des noyaux n'influe en rien, semble-t-il, sur la vie de la cellule ; et toutes les manifestations de celle-ci s'effectuent comme si le noyau était unique ; c'est ainsi que ni les filaments d'union, ni les gouttelettes d'éléidine, n'apparaissent plus tôt dans les cellules à noyaux géminés, ni ne semblent en relation quelconque, au moins directe, avec ces derniers.

CHAPITRE VI

LES NOYAUX GÉMINÉS PEUVENT-ILS ENCORE SE DIVISER ?

Maintenant que nous avons vu de quelle manière évolue une cellule à système de noyaux géminés, une nouvelle question se pose à nous. Nous constatons que la vitalité du cytoplasme ne semble pas influencée défavorablement par la présence de ce complexe nucléaire, puisqu'il évolue comme dans n'importe quel élément uninucléé : mais en est-il de même de la vitalité des noyaux eux-mêmes ? Sont-ils eux aussi susceptibles de toutes les manifestations de l'activité qui est propre aux noyaux en général ? En d'autres termes, sont-ils capables, malgré leur origine amitotique, de se diviser encore? Remarquons d'abord que cette question est du plus haut intérêt, car de la réponse que nous pourrons y faire dépendra jusqu'à un certain point l'interprétation de la valeur à assigner à l'amitose qui donne naissance aux noyaux géminés.

Le premier fait qui puisse nous permettre de nous faire une opinion à ce sujet est celui que je rappor-

tais plus haut, à savoir l'expulsion des noyaux géminés de la couche basale du *stratum germinativum* (p. 51) ; ce fait suffit à nous indiquer que le complexe nucléaire provenant d'un division directe qui vient de se produire dans cette assise n'y subit pas de nouvelle division. D'autre part, l'absence constante de striction du corps cytoplasmique dans les cellules, même des couches les plus basales, où un noyau vient de se géminer, autorise à penser que toujours, dans ce cas, la cellule est expulsée *en bloc* et qu'aucun des noyaux ne reste *in situ*, isolé de son jumeau, et capable sans que rien le signale morphologiquement à nos yeux, de subir ultérieurement une division (directe ou indirecte, peu importe pour l'instant).

Ces faits rappelés, ainsi que les conséquences qui en découlent, *je n'ai jamais vu, soit dans les couches basales, soit au-dessus, de relation entre une figure karyokinétique et une cellule à noyaux géminés, pouvant m'autoriser à supposer qu'un des jumeaux soit capable de subir ultérieurement la division mitotique* (1). Ainsi j'estime que le fait ne se produit jamais.

1. Je signalerai, à ce propos, qu'étant donné que, d'après tous les faits observés, l'excitation à la division du noyau est d'origine cytoplasmique, on comprendrait mal qu'un seul des jumeaux se divise, s'ils sont semblables ; on devrait constater dans ce cas une double mitose simultanée, comme cela se produit d'ailleurs dans les cellules polynucléées d'un certain nombre d'organismes (*Synkaryons* de Maire chez les Basidiomycètes par exemple) et cela ne s'observe jamais ici.

Mais si les noyaux géminés ne peuvent ainsi se diviser à nouveau caryokinétiquement, il est certain qu'ils peuvent le faire amitotiquement.

En effet, il n'est pas rare d'observer la présence de plus de deux noyaux à l'intérieur d'une même cellule, comme je le disais au début ; et ceci à l'encontre de l'opinion de Severin qui nie absolument le fait et déclare : *immer sah ich nur 2-kernige Zellen, niemals eine, die drei oder mehr Kerne gehabt hätte* (p. 85).

Le plus souvent, ces systèmes polygéminés se composent de trois noyaux. On peut se demander quelle est leur origine, et s'ils ne proviendraient pas du double cloisonnement simultané d'un noyau unique et primitif. Je ne le crois pas ; et du reste Child, qui a observé dans un tissu absolument différent des amitoses très comparables à celles qui nous occupent actuellement, considère les agrégats de trois noyaux comme provenant d'une double division rapide et successive. Pour ma part, je crois que c'est dans ce processus qu'il faut rechercher l'origine des systèmes trigéminés ; et je me base sur les raisons suivantes : je n'ai jamais pu constater à la surface d'un noyau la présence de deux étranglements simultanés, indice de ce double cloisonnement hypothétique. Au contraire, il est fréquent de voir, dans un système bigéminé, un sillon de constriction plus ou moins accentué affectant un seul des noyaux et laissant présager une nouvelle amitose prochaine. Comme, d'autre part, on rencontre tous les termes de

passage entre ces figures et les systèmes trigéminés typiques, il est logique de conclure que ces derniers proviennent d'une nouvelle division amitotique d'un des composants d'un système géminé.

Cette division amitotique nouvelle peut s'effectuer à un niveau quelconque de la couche de Malpighi, mais le cas de beaucoup le plus fréquent est celui où elle a lieu dans les couches basales et presque immédiatement après l'individualisation complète des deux noyaux jumeaux primitifs. Quant au processus suivant lequel elle évolue, c'est le même que celui qui caractérisait la première amitose, au moins en ce qui concerne l'apparition et le développement de la cloison de refend. Mais quoique j'aie observé à ce sujet bien des systèmes trigéminés, soit adultes, soit en voie de formation, il ne m'a pas été donné de constater la présence de modifications chromatiques constantes analogues à celles qui constituent la structure péricaryochromatique (1). Par contre, cette nouvelle amitose est très fréquemment précédée de division du nucléole, quand il est unique, ou du plus gros de ceux-ci quand il s'en trouve plusieurs.

En vertu de la proposition que je rappelais tout à l'heure, que l'excitation à la division nucléaire provient manifestement du cytoplasme et non du noyau lui-même, on est fondé à se demander pour-

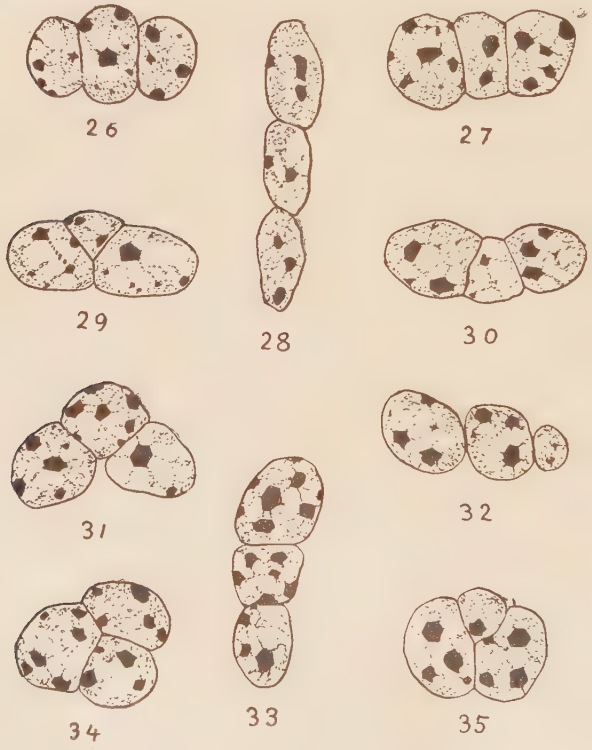
1. Je n'ai rencontré qu'une fois un système bigéminé, dont l'un des composants était en voie de nouvelle amitose, et qui montrait la structure péricaryochromatique.

quoi les deux composants d'un même système géminé plongés dans le même cytoplasme, ne subissent pas simultanément la division dans le cas qui nous occupe, et pourquoi ce phénomène ne se présente que pour un seul d'entre eux. Mais ici, il faut remarquer que d'une façon constante, les noyaux qui se redivisent ainsi secondairement tirent leur origine d'une amitose antérieure anormale, dont le résultat avait été d'amener à la formation de deux noyaux jumeaux de taille inégale ; et de ces deux jumeaux, c'est le plus gros seul qui se redivise ultérieurement (fig. 18 à 24). Or, nous savons que le grand axe de ce

Noyaux géminés en voie de nouvelle amitose.

plus gros noyau peut coïncider avec l'axe du système ou au contraire lui être perpendiculaire. La nouvelle cloison de refend apparaît généralement, comme dans la première amitose, autour du petit équateur du

noyau. Il en résulte, que suivant que le grand axe du plus grand jumeau était parallèle ou perpendiculaire à la cloison de séparation des deux noyaux du système primitif, la cloison nouvelle apparaîtra perpendiculaire ou parallèle à celle-ci ; et ceci explique les différents aspects des systèmes trigéminés.



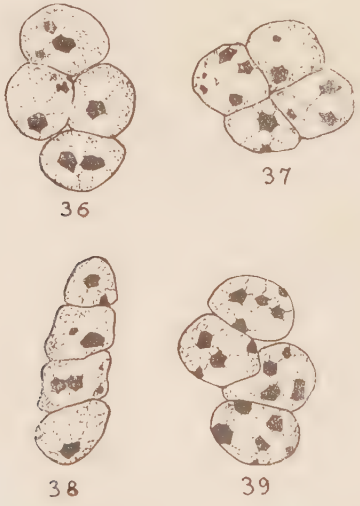
Divers aspects des systèmes de noyaux trigéminés.

Les trois composants de ces systèmes peuvent être sensiblement égaux en volume, ce qui est le cas le plus fréquent, ou au contraire, l'un d'eux peut être beaucoup plus petit ; naturellement il xiste tous les intermédiaires entre les deux types.

La structure est exactement la même que celle des noyaux bigéminés du même niveau de l'épithélium. Quant aux rapports des trois composants entre eux, ils varient considérablement (fig. 26 à 35). Quelquefois ils sont disposés suivant une ligne droite ou plus ou moins courbe. Dans ce cas, seul le noyau médian est en rapport avec les deux autres. De tels systèmes proviennent de systèmes anormaux, où le grand axe du système et celui du plus grand jumeau coïncidaient (fig. 18, 19, 20, 26, 30, 32, 33). Ou bien les trois composants du système trigéminé peuvent être fortement tassés et chacun est alors en rapport avec les deux autres. De tels systèmes proviennent généralement des systèmes bigéminés anormaux, où le grand axe du plus grand jumeau était parallèle à la première cloison de refend (fig. 21, 22, 23, 24).

Mais on ne rencontre pas que des systèmes trigéminés : il en existe aussi, quoique beaucoup moins fréquemment, de quadrigéminés qui possèdent d'ailleurs même origine amitotique. Deux alternatives peuvent alors se présenter. Ou bien ils dérivent d'un système trigéminé dont un des composants se divise à nouveau directement. Ce cas semble se produire assez rarement : tel serait par exemple, celui du système de la figure 36, qui proviendrait de la division du noyau médian d'un système analogue à celui représenté dans la figure 27. Dans ce cas, le système d'abord bigéminé devient secondairement trigéminé, puis enfin quadrigéminé. Mais dans la majorité des cas, il semble qu'il n'en soit pas ainsi : le système quadrigé-

miné dérive alors directement d'un système bigéminé par amitose simultanée des deux composants de celui-ci. Tel est le processus esquissé dans le système de la figure 25 qui donnerait après achevement un système quadrigéminé analogue à celui de la figure 37. Cette amitose s'effectue d'ailleurs exactement comme celle qui donne naissance aux noyaux trigéminés ;



Divers aspects des systèmes de noyaux quadrigéminés.

aussi je n'y reviendrai pas. Quant à la constitution des noyaux quadrigéminés, elle est exactement semblable à celles des systèmes bi ou trigéminés situés, au même niveau dans l'épithélium. Enfin, en ce qui concerne les rapports que présentent entre eux les divers composants de tels systèmes, ils sont assez variables : tantôt les noyaux sont disposés en ligne droite ou sinueuse, tantôt ils sont légèrement tassés,

tantôt enfin ils figurent les quartiers d'un cercle, ou même ils se trouvent disposés aux quatre angles d'un tétraède, etc. Les figures 36 à 39 donneront une bonne idée des principaux modes suivant lesquels s'effectuent ces divers groupements.

Je n'ai jamais eu l'occasion de voir dans les épithéliums normaux qui nous occupent actuellement des systèmes composés de plus de quatre noyaux ; mais il est fort vraisemblable qu'il s'en peut former par continuation du même processus. Ils sont d'ailleurs communs dans les tissus soumis à certaines conditions d'expérimentation.

Quant à l'évolution ultérieure des cellules à systèmes de noyaux polygéminés, elle est exactement la même que celle des cellules à systèmes bigéminés ; comme dans celles-ci les noyaux d'un même complexe évoluent d'une même façon simultanée, et la matière chromatique à peu près répartie d'une façon équivalente dans chacun d'eux y subit des modifications identiques. Par un seul point les systèmes quadrigéminés diffèrent des bigéminés : je n'ai pas eu l'occasion de voir tous les noyaux d'un même complexe se séparer complètement.

CHAPITRE VII

RÉPARTITION DES NOYAUX GÉMINÉS CHEZ LE COBAYE ADULTE

Si à l'aide de numérations on cherche à se rendre compte de la répartition des noyaux géminés (en prenant ce mot au sens le plus large du terme, c'est-à-dire sans faire entrer en ligne de compte le nombre de noyaux qui composent chaque système) dans les divers épithéliums cornés du Cobaye, on constate que les proportions varient profondément suivant les organes. D'ailleurs pour un même organe les proportions varient également selon les couches de l'épithélium considérées. Nous allons donc étudier d'abord la répartition de ces systèmes dans l'épithélium de la muqueuse œsophagienne, que j'ai prise pour type. Nous verrons ensuite quelles différences présentent les autres épithéliums, tant au point de vue du nombre des systèmes géminés qu'au point de vue de leur évolution, s'il y a lieu.

La variabilité du nombre des cellules à noyaux géminés suivant les couches de l'épithélium avait déjà frappé Severin, qui étudiait la muqueuse linguale. Il remarque qu'à certains endroits on ne ren-

contre que des cellules à deux noyaux ; mais un peu plus loin il ajoute : *doch waren sie in den tiefsten Zellenlagen durchweg selten*. Nous avons vu ci-dessus que, dans des couches les plus profondes en effet, les noyaux géminés sont plus rares, mais qu'ils sont surtout plus difficiles à observer, et qu'ils n'y manquent jamais absolument.

J'ai fait remarquer que, dans l'assise la plus basale du *stratum germinativum*, où les noyaux sont le plus souvent extrêmement serrés les uns contre les autres, il existe indiscutablement des noyaux géminés, mais qui sont beaucoup plus rares que dans les cellules un peu plus évoluées ; ce qu'on rencontre surtout, ce sont des noyaux en voie d'amitose. L'orientation des systèmes, comme je l'ai dit plus haut, n'y suit pas de loi absolue, mais leur grand axe est généralement perpendiculaire ou oblique par rapport à la membrane basale.

Dans les assises situées immédiatement au-dessus de la couche basale, et surtout dans le *stratum filamentosum*, les noyaux géminés typiques deviennent beaucoup plus nombreux ; mais on rencontre fréquemment des noyaux où la cloison de séparation est encore incomplète, et où il persiste un pertuis central ou latéral souvent difficile à reconnaître. Toutefois, le nombre de tels noyaux diminue au fur et à mesure que l'on passe dans des couches de cellules plus évoluées, et ils sont rares dans le *stratum granulosum*. Par contre, les figures de deux noyaux parfaitement séparés dans une même cellule y sont

fréquentes, surtout à la limite de la couche cornée, alors qu'au contraire elles sont exceptionnelles dans les couches sous-jacentes.

D'ailleurs au fur et à mesure de l'évolution de la cellule, l'orientation des noyaux suit une marche régulière. D'abord perpendiculaire à la membrane basale, comme nous l'avons vu, le système y devient parallèle dans les assises profondes ; et finalement tous les noyaux sont disposés parallèlement à la surface de la muqueuse, et à la ligne de séparation de la couche de Malpighi et de la couche cornée.

Quant à la proportion numérique des noyaux géminés par rapport aux noyaux simples (que je n'envisage actuellement que dans la couche de Malpighi) elle est difficile à établir d'une façon absolue. Comme je le montrerai plus loin, elle varie avec les individus et surtout avec leur âge. D'autre part, tel noyau qui paraît simple peut en réalité faire partie d'un système géminé ; mais son jumeau se trouve, soit au-dessus, soit au-dessous du plan de la coupe ; enfin une autre cause d'erreur réside dans la difficulté de numération des noyaux des couches basales, où il est souvent difficile d'apprécier si deux noyaux sont simplement voisins ou s'ils font partie d'un même système. Pour toutes ces raisons, les nombres obtenus n'ont qu'une valeur très approximative, bonne tout au plus pour fixer les idées. Dans la muqueuse œsophagienne, qui m'a surtout servi d'objet d'étude, les proportions varient de 13 à 90 o/o sur des coupes *tangentes*, et suivant les niveaux, le maximum se

trouvant réalisé, comme on pouvait le supposer *a priori*, environ à la base du stratum granulosum. *En moyenne*, et sur des coupes totales perpendiculaires à la surface de la muqueuse, on trouve dans la couche de Malpighi 20 à 32 o/o de cellules à noyaux géminés ; soit environ 1.100 par millimètre carré de coupe d'épithélium ayant 5 μ d'épaisseur (*fig.* 1).

Dans la langue, dont la muqueuse, ainsi que celle qui tapisse la cavité buccale tout entière, est absolument semblable de constitution à celle de l'œsophage, la proportion des cellules à noyaux géminés est à peu près la même. Les systèmes y présentent d'ailleurs exactement les mêmes caractères d'évolution et de structure que ceux que nous avons reconnus à leurs homologues de la muqueuse œsophagienne.

Dans la peau on trouve également des systèmes de noyaux géminés : mais leur proportion par rapport aux noyaux uniques est moindre, et surtout très variable suivant le fragment étudié. C'est dans la peau de la plante des pattes qu'on en trouve le plus grand nombre, soit une proportion d'environ 6 à 8 o/o ; mais ce chiffre est loin d'être constant. Leurs dimensions sont un peu plus restreintes que dans l'œsophage, les systèmes typiques ont rarement plus de 12 à 16 μ de plus grand diamètre sur 6 à 7 μ de plus petit. Leur structure est à peu de chose près la même que dans le type que j'ai décrit ; les nucléoles sont un peu plus nombreux ; mais cela n'a rien de particulier, car il en est de même pour tous les

noyaux de la peau, simples ou géminés, comparés à ceux de la muqueuse buccale ou œsophagienne. Quant à la façon dont ils prennent naissance, c'est toujours par amitose : mais ici j'ai eu beaucoup moins souvent l'occasion d'observer des noyaux à structure péricaryochromatique. Je ne crois pourtant pas que ce processus fasse complètement défaut dans les divisions amitotiques de la peau ; mais, soit que ces modifications chromatiques soient plus fugaces ou moins constantes, soit parce que les amitoses y sont moins fréquentes que dans l'œsophage, il ne m'a été donné que rarement d'en trouver des exemples, alors que cela était facile dans des coupes de muqueuse œsophagienne.

Le second type de peau que je choisirai est celui de la face externe de l'oreille (1). La peau y est également glabre, mais l'épaisseur de l'épithélium est beaucoup moindre (au lieu de 280 μ environ, elle atteint à peine 70μ, sur lesquels la couche cornée représente environ 30μ). Ici les systèmes de noyaux géminés sont beaucoup plus rares ; à tel point qu'il est fréquent de parcourir plusieurs coupes sans en rencontrer un seul. Ils ne manquent pas absolument ; néanmoins vu leur rareté, je ne saurais en indiquer

1. C'est à dessein que je choisis ce type, parce qu'il a servi d'objet d'études à Fuerst et Werner dans leurs productions expérimentales d'amitose ; on voit donc qu'ils n'ont fait que déterminer à l'aide d'agents physiques une exagération d'un processus normal.

la proportion, car ce chiffre n'aurait aucune valeur en raison des multiples causes d'erreur qui peuvent influer sur les numérations. Cette rareté s'accentue encore dans l'épithélium de la peau aux endroits où celle-ci est recouverte de poils, à tel point qu'il devient véritablement difficile d'en trouver des exemples. Ils sont rares alors localisés en certains endroits, constituant des manières de nids dont la disposition ne semble réglée par aucune loi. Néanmoins ils nous prouvent qu'on peut en trouver des exemples à des endroits où l'épaisseur totale de l'épithélium est très faible, et la couche cornée fort peu développée.

Enfin les épithéliums de l'uretère, du vagin nous présentent des faits analogues ; je crois inutile d'insister.

*
* *

Le Cobaye n'est pas le seul animal qui possède des noyaux géminés, mais c'est celui qui en offre les exemples les plus nombreux. J'ai pu les retrouver également en abondance variable dans les divers types de Mammifères. Voici les résultats de mes recherches dans l'œsophage :

Rongeurs. — L'Ecureuil en montre presque autant que le Cobaye. Le Rat en offre beaucoup moins ; la Souris n'en présente pas. Quant au Lapin, j'en ai rencontré de rares exemples chez un individu, et ils manquaient chez tous les autres.

Insectivores. — Le Hérisson présente des noyaux géminés peu nombreux ; ils manquent chez la Taupe.

Carnivores. — Assez abondants chez le Chien, ils le sont un peu moins chez le Chat, sont rares chez le Putois et encore plus chez l'Ours (*Ursus arctos*).

Cheiroptères. — La Chauve-souris (*Vesperugo noctula*)ne m'en a montré que de très rares exemples.

Périssodactyles. — Ils manquent chez le Cheval.

Ruminants. — Rares chez le Bœuf, ils manquent chez le Mouton.

Proboscidiens. — Il m'a semblé en trouver des exemples dans l'œsophage d'un Eléphant indien ; mais la pièce m'avait été transmise dans un état tel que je fais toutes réserves à ce sujet.

Primates. — Ils sont plus fréquents chez l'homme que chez le Singe (*Macacus*) mais existent dans les deux groupes.

Dans les autres épithéliums cornés des mêmes animaux, les résultats ne différaient que peu de ceux obtenus dans l'œsophage ; mais il arrive souvent que les noyaux géminés peuvent manquer dans cet organe, alors qu'ils existent dans la peau.

Nous pouvons donc conclure de ce qui précède :

1° On peut rencontrer des noyaux géminés chez les représentants de la plupart des groupes de Mammifères ; ils ne sont donc pas l'apanage d'un groupe déterminé ;

2° Dans un même groupe, ils peuvent exister très abondants ou manquer complètement suivant les types considérés, souvent voisins et vivant dans les mêmes conditions. Leur fréquence est également variable selon les individus appartenant à un même type.

CHAPITRE VIII

RÉPARTITION DES NOYAUX GÉMINÉS COURS DU DÉVELOPPEMENT ÉTUDE CHEZ LES RONGEURS

Nous venons de voir quelle est la répartition des noyaux géminés tant dans les principaux épithéliums stratifiés d'un même animal que chez les types empruntés aux divers groupes zoologiques que j'ai pu étudier à ce point de vue. Il nous reste maintenant à considérer comment ils sont représentés au cours du développement d'un même animal, c'est-à-dire leur répartition dans le temps.

Toutes proportions gardées, les choses se passent à peu près de même chez les divers animaux (au moins chez ceux dont j'ai pu me procurer des fœtus) aussi me contenterai-je de relater ce qu'on rencontre dans le groupe qui nous a présenté des systèmes géminés en plus grande abondance, c'est-à-dire celui des Rongeurs, en particulier le Cobaye, dont il est facile de se procurer des fœtus à tous les stades du développement.

mais je choisirai simplement trois types correspondant à trois âges principaux du développement, et entre lesquels il est facile d'imaginer tous les termes de transition.

Le premier est un fœtus de 6 centimètres de long ; d'après les indications de Retterer (1), cette longueur correspond environ au trente-neuvième jour de la gestation. J'ai étudié sur les fœtus les mêmes organes que chez l'adulte ; comme les proportions restent toujours les mêmes, je crois inutile, pour éviter les redites, de les énumérer tous, et je préfère décrire uniquement la muqueuse œsophagienne où, chez le fœtus comme chez l'adulte, les noyaux géminés se présentent avec le maximum de fréquence.

Une première remarque à faire est la difficulté qu'on éprouve à fixer bien ces tissus fœtaux, qui contiennent une énorme proportion d'eau. Or les fixateurs généralement employés, destinés à agir vite et renfermant en conséquence une grande quantité de sels dissous, sont fortement hypertoniques ; il en résulte qu'une fois la couche superficielle de cytoplasme fixée, l'eau de la cellule passe à travers la membrane albuminoïde ainsi formée ; et le cytoplasme, au lieu d'avoir l'aspect hyalin et presque homogène des cellules examinées à l'état frais, forme généralement une masse irrégulièrement rétractée, contenant le noyau, entourée d'immenses

1. Durée de la gestation dans les cochons d'Inde. C. R. *Soc. Biol.*, 1900, p. 55.

vacuoles et reliée par des tractus à la couche périphérique. Tous les fixateurs que j'ai employés ont, à des degrés divers, présenté à ce point de vue les mêmes inconvénients et aucun ne s'est montré absolument parfait.

Cette remarque faite (et elle était indispensable pour avoir une idée exacte de la valeur des images que l'on peut observer) l'épithélium de la muqueuse œsophagienne chez le fœtus de 6 centimètres qui m'occupe actuellement n'est composé que d'un très petit nombre d'assises cellulaires (4 à 6) ; il est absolument dépourvu de couche cornée superficielle. Son épaisseur totale, assez variable, oscille entre 20 et 40 μ. Les noyaux, assez nombreux dans la couche basale, sont arrondis ou ovoïdes et à grand axe généralement perpendiculaire à la membrane basale. Leur diamètre moyen est d'environ 8 à 9 μ. La chromatine y est répartie en un nombre peu considérable de petites masses fréquemment accolées à la membrane nucléaire. Le nombre des figures caryokinétiques est toujours restreint. Au-dessus de l'assise basale, les cellules prennent un aspect polyédrique plutôt aplati, les noyaux conservant toujours les mêmes caractères et les mêmes dimensions.

La proportion de noyaux géminés à ce stade est extrêmement faible (1). A peine en trouve-t-on un

1. Ils manquent d'ailleurs complètement chez les fœtus un peu plus petits que ceux qui nous occupent, soit d'une longueur de 4 centimètres (environ trente-cinq jours de gestation).

sur deux coupes longitudinales de l'œsophage, mesurant chacun 5 millimètres de long. Il est vrai qu'à un faible grossissement, les systèmes de noyaux accolés semblent fréquents ; mais pour la plupart d'entre eux une étude attentive montre qu'en réalité il s'agit de noyaux de cellules différentes voisines et qu'ils sont séparés par du cytoplasme. Les difficultés de la fixation, qui rend si fréquents les vacuolisations cytoplasmiques, suffisent à faire concevoir leur position excentrique. Mais il existe véritablement des systèmes géminés typiques, et l'on peut les retrouver à tous les strates de l'épithélium ; leurs dimensions moyennes sont d'environ 12 μ sur 8 μ. Toutefois, dans la couche la plus basale, les formes complètement évoluées où les deux noyaux sont nettement séparés par une cloison mitoyenne sont assez rares ; on y rencontre bien plutôt des formes en biscuit, où le noyau semble étiré et plus ou moins étranglé au niveau de son petit axe. Un peu au-dessus, les systèmes adultes sont légèrement plus fréquents, mais c'est surtout à la suface même de l'épithélium qu'on en trouve des exemples. Ils s'y présentent avec les mêmes caractères que chez l'adulte ; l'enchylème nucléaire reste assez facilement coloré par l'hématoxyline ferrique, et la chromatine, toujours peu abondante, se présente sous forme de petites masses appendues au réticulum lininien, en nombre assez petit et très variable, non seulement suivant les systèmes considérés, mais même dans les deux termes d'un même système.

Chez les fœtus dont j'ai examiné les organes, je n'ai rencontré que fort peu de cellules où les deux noyaux soient nettement séparés l'un de l'autre. Même à la superficie de l'épithélium, ils sont le plus souvent encore accolés. Sauf deux cas, où la fixation défectueuse rend l'interprétation des figures très problématique, je n'ai rien observé qui pût faire croire que le processus amitotique soit, à ce stade de l'évolution de l'animal, suivi d'une division du corps cytoplasmique.

Si maintenant nous prenons comme sujet d'études un fœtus un peu plus âgé, long de 8 centimètres par exemple (ce qui correspond environ à cinquante-deux jours de gestation) nous constatons immédiatement que, depuis l'âge précédent, la structure des organes a considérablement évolué. La peau a commencé à se couvrir de poils ; l'œsophage possède maintenant ses quatre tuniques bien nettement individualisées et constituées comme elles sont chez l'adulte ; la *muscularis mucosæ* est nettement différenciée. L'épithélium, au lieu de présenter quatre ou cinq assises comme dans l'exemple précédent, en montre un assez grand nombre (huit à douze). Pourtant on ne rencontre encore ni couche cornée à sa surface, ni granulation d'éléidine dans les strates superficielles.

L'examen des noyaux de la couche basale de cet épithélium est rendu particulièrement difficile, parce qu'ils sont extrêmement serrés les uns contre les autres ; et cela n'est point toujours chose aisée que

de reconnaître si deux noyaux sont simplement voisins, ou s'ils sont réellement accolés, et constituent un système géminé ; aussi les numérations effectuées ont-elles tout au plus la valeur de simples renseignements destinés à fixer les idées sur l'ordre de grandeur du phénomène ; mais ce qu'elles nous montrent d'une façon indubitable, c'est que, depuis le stade de développement précédemment considéré, le nombre des systèmes géminés s'est considérablement accru : on en trouve en effet environ 2 à 3 o/o en moyenne (les chiffres varient légèrement suivant les individus).

La majorité des systèmes géminés se rencontre à la partie moyenne, à mi-hauteur de l'épithélium ; mais on en peut trouver, quoique plus rarement, dans toutes les autres assises, depuis la plus banale jusqu'à la plus superficielle. D'une façon générale, les noyaux, surtout ceux de l'assise la plus profonde, sont très riches en chromatine (on en voit fréquemment six à dix petits blocs intensément colorables). Ils sont en outre pourvus de un ou deux nucléoles. A la surface de l'épithélium, ils ne montrent aucun signe de moindre vitalité ou de dégénérescence ; c'est à peine si la matière chromatique est un peu moins abondante.

Les systèmes géminés adultes, c'est-à-dire à individus complètement autonomes, se trouvent principalement à mi-hauteur de l'épithélium. Dans les assises plus basales, ce sont les formes en biscuit qui prédominent (j'entends ici encore par forme en bis-

cuit. non la forme étirée où les deux moitiés du noyau sont réunies par un pédicule plus ou moins fin, forme qu'on ne trouve guère que dans les éléments cellulaires indépendants, mais une forme ellipsoïde un peu plus allongée que normalement et où le petit équateur est seulement légèrement déprimé), quoiqu'on puisse également rencontrer des systèmes plus évolués. Mais ces derniers sont beaucoup plus fréquents au-dessus des couches basales ; comme ils ont alors exactement les mêmes caractères que chez l'animal adulte, il est inutile d'y revenir. Ces systèmes peuvent, chez le fœtus de 6 centimètres, persister tels quels jusqu'au moment où la cellule atteint la superficie de la muqueuse ; ou bien, et c'est le cas le plus fréquent, ils peuvent se séparer complètement l'un de l'autre ; mais ils restent toujours voisins et jamais le cytoplasme ne montre de tendance à se diviser lui-même par étranglement. J'ajoute que, quoique le fait soit rare, il est possible de trouver des formes en biscuit, en voie d'amitose, bien au-dessus des assises basales et qu'à plusieurs reprises j'ai pu en observer des figures dans les cellules de la surface même de l'épithélium : soit que le noyau n'ait commencé à se diviser que très tard, soit que l'amitose se soit en quelque sorte figée au cours de son évolution pendant que la cellule montait dans l'épithélium. D'ailleurs, la séparation complète des noyaux fils a lieu rarement dans le *stratum germinativum* et n'est guère effectuée avant le moment où la cellule se trouve dans la troisième ou la quatrième assise.

Enfin, dernière remarque, le nombre relativement considérable des cellules à deux noyaux nettement séparés, éloignés l'un de l'autre semble indiquer que chez le Cobaye en voie d'évolution intra-utérine, les systèmes géminés n'ont pas la même stabilité que chez l'adulte, et présentent une tendance beaucoup plus grande à se dissocier en leurs éléments constituants.

Le troisième type que je me propose d'étudier maintenant est le fœtus à terme, soit immédiatement avant, soit immédiatement après la parturition. Ici la muqueuse œsophagienne, beaucoup plus épaisse (environ 130 μ), possède une couche cornée nettement individualisée (35 μ environ) ; dans les assises supérieures de la couche de Malpighi (qui en compte généralement une quinzaine), on rencontre des granulations d'éléidine, d'ailleurs encore peu abondantes.

Quoiqu'on puisse en trouver des exemples dans les premières assises de l'épithélium, c'est surtout à partir de la troisième qu'on rencontre le plus fréquemment des systèmes de noyaux géminés typiques parfaitement séparés. Au-dessous ils sont le plus souvent en voie d'amitose, et les deux moitiés communiquent encore par un pertuis. Dans ces derniers, la structure périkaryochromatique est particulièrement fréquente. Quant à la constitution des composants de tels systèmes elle est exactement la même que celle des noyaux analogues de l'adulte.

Enfin la proportion des systèmes géminés est ici

encore plus variable suivant des individus considérés. Elle oscille, dans la muqueuse œsophagienne du voisinage du cardia, entre 10 et 13 o/o chez le fœtus à terme ou le nouveau-né. Quelques heures après la naissance elle est un peu plus considérable, soit d'environ 15 à 18 o/o.

Deuxième Partie

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE DES PRINCIPALES RECHERCHES SUR L'AMITOSE

Il ne saurait être question d'énumérer ici tous les travaux accomplis sur l'amitose ; je renvoie à l'index bibliographique pour tous ceux dont j'ai pris connaissance. Il ne s'agit pas même d'analyser les principaux, ce qui dépasserait encore les bornes de mon sujet. Je me contenterai de signaler, en les rattachant aux auteurs les plus autorisés qui les ont émises, les théories les plus intéressantes sur l'amitose, et pour la clarté de l'exposition, au lieu d'adopter l'ordre strictement historique, je les rangerai en deux groupes généraux :

1° Certains auteurs voient dans l'amitose un processus dégénératif ; ils considèrent qu' « *elle sonne le glas de la cellule* » et que tout élément où se produit une division directe est, de ce fait, voué à une mort prochaine ;

2° D'autres, au contraire, considèrent l'amitose comme un mode de division cellulaire équivalant de

la caryokinèse, mais dont l'apparition est liée à des conditions spéciales. Pour eux, ce processus est donc progressif, et les cellules qui lui doivent leur origine sont parfaitement viables, et susceptibles de manifester ultérieurement leur vitalité par tous les processus que l'on rencontre dans les cellules issues de caryokinèses, y comprise la division mitotique.

1° Dès 1841 Remak, le premier, avait signalé et étudié le processus de la division directe dans le sang de l'embryon : longtemps après Ranvier refit les mêmes observations sur les leucocytes vivants de l'axolotl et de la grenouille. Flemming (1882) retrouve l'amitose dans les éléments lymphoïdes, mais met en doute sa possibilité dans les cellules fixes. Mais Carnoy (1884) observe des amitoses et des éléments plurinucléés dans les cellules épithéliales entourant l'œuf de la courtilière et dans les tubes de Malpighi d'*Aphrophora spumaria*. Frenzel (1885-1886), étudiant l'intestin moyen des crustacés et des insectes, y rencontra des cellules glandulaires de provenance amitotique qui sont remplacées par des éléments nés caryokinétiquement dans de petits nids de rénovation. Enfin Severin (1885-1886) pose la question de savoir si les cellules binucléées, qu'il a observées dans l'épithélium buccal de certains mammifères, marquent une multiplication cellulaire. Il conclut d'ailleurs pour la négative. Waldeyer (1888) pense que l'amitose est un mode original de division des noyaux, le plus simple,

mais que chez les métazoaires, il est toujours secondaire et non un phénomène primitif.

Puis l'amitose passe à l'ordre du jour des recherches cytologiques, et elle est successivement rencontrée chez les animaux les plus divers par Korschelt et Platner (1889), Hamann, Chun, Hoye, Vom Rath, Dogiel (1890). Barfurth (1891) croit pouvoir conclure de leurs recherches et des siennes propres que la régénération cellulaire repose toujours sur le processus karyokinétique ; Flemming doute aussi que l'amitose puisse amener la formation de nouveaux tissus. Ziegler et Vom Rath (1891) affirment que « l'amitose indique toujours la fin de la série des divisions cellulaires ». Ziegler fait remarquer qu'*a priori* il est peu vraisemblable qu'une cellule divisée amitotiquement, antérieurement, puisse se rediviser par division indirecte ; car le processus karyokinétique n'aurait plus d'objet, à raison de l'inégale répartition de la chromatine dans les produits de la première division. D'ailleurs, la plupart du temps l'amitose n'est pas suivie de plasmodiérèse et amène la formation de cellules à plusieurs noyaux. Quand il y a division cellulaire ultérieure, le nombre de telles divisions qui peuvent encore s'effectuer est limité.

2° Beaucoup d'autres auteurs pensent, au contraire, avec des nuances impossibles à marquer ici, que l'amitose est un phénomène de régénération des cellules. Nous en ferons trois groupes, suivant que leur conclusion se rattache plus particulièrement à des

vues théoriques, ou à des observations, ou à des expériences.

a) Rudnew (1897), étudiant l'œuf des poissons osseux (œuf de *Corregonus*), croit que l'amitose est une karyokinèse élémentaire où les rapports entre les figures chromatique et achromatique sont beaucoup moins complexes. De plus, remarquant que dans les matériaux qu'il a étudiés, l'amitose se fait en présence de centrosomes, il émet l'hypothèse que si elle ne se présente pas avec les caractères d'une dégénérescence, cela tient justement à ce fait qu'elle est soumise à des centrosomes. Il se croit donc autorisé à voir dans l'amitose comme une forme primitive et lointaine et simpliste de la genèse de la cellule, une manifestation ancestrale (*eine palingenetische Ercheinung*) précédant le karyokinèse.

A. Sabatier (1897) considère l'amitose comme un processus supérieur en *rapidité* et *quantité* à la karyokinèse à laquelle il est peut-être inférieur en *qualité* et *perfection* ; et il serait plus particulièrement fréquent dans les éléments imparfaits (soit dans la jeunesse, soit dans la sénilité).

L'idée que l'amitose est un processus de simplification dans la vitalité cellulaire, se retrouve aussi chez Plate (1898). Plate ne rencontre aucune mitose mais seulement des amitoses dans l'épithélium de revêtement des trachées des Janelles. Pour lui l'amitose est régénérative, et la formation de nouvelles cellules doit s'effectuer aux dépens de cellules tirant leur origine de ce mode de division. Dans le cas qui l'oc-

cupe, Plate remarque que le noyau, lobé, ne pourrait se diviser karyokinétiquement qu'en se concrétant d'abord ; il s'épargne cette peine, et se divise amitotiquement.

b) Des conclusions analogues peuvent être tirées de l'observation comparative, qui montre soit l'alternance de deux divisions mitotique et amitotique, soit entre les deux toutes les formes de passage.

Frenzel (1891), dans deux mémoires successifs, étudie l'amitose des cellules des glandes de l'intestin moyen chez les crustacés. Les amitoses y sont suivies de divisions cytoplasmiques, car on ne rencontre pas de cellules plurinucléées. L'auteur émet l'idée que peut-être la signification biologique de l'amitose doit être cherchée dans ce fait que c'est un mode de division plus rapide que la karyokinèse. Il pense que dans les produits d'une amitose inégale, le plus petit serait attribué à la cellule qui a besoin d'une plus faible activité nucléaire (cellule glandulaire par exemple) alors que la plus grande partie resterait dans la cellule-mère, qui conserverait la possibilité de se rediviser ultérieurement.

En 1893, il reprend ses recherches sur l'hépato-pancréas de l'écrevisse et y trouve des amitoses en telle quantité, comparativement aux mitoses qu'il n'hésite pas à déclarer que c'est dans ce cas le mode normal de la division cellulaire. Il distingue la multiplication cellulaire (*Zellvermehrung*) qui se fait par mitose, du remplacement cellulaire (*Zellersatz*) qui s'effectue par amitose ; d'où il résulte que celle-ci, bien que

régénérative, n'est pas suivie d'un accroissement de tissu.

Auparavant Lœwit (1891, évolution des leucocytes de l'écrevisse) avait distingué de l'amitose vraie, non dégénérative, ce qu'il appelle la *fragmentation nucléaire*, morphologiquement semblable, qui en diffère biologiquement en ce qu'elle est suivie plus rapidement de la mort des éléments.

Puis Verson (1891, testicule des lépidoptères), Paladino (1893, cellules déciduales du placenta des mammifères), Nicolas (1894, intestin de la salamandre) constatent que la karyokinèse peut succéder à l'amitose dans une même cellule. Raffaele (1895, développement de l'épithélium superficiel des embryons de téléostéens) observe que les noyaux, après avoir commencé à proliférer mitotiquement, continuent à le faire par voie exclusivement amitotique. En 1896, Buscalioni (division nucléaire chez *Fritillaria* et *Vicia faba*), trouve toutes les formes de passage entre la caryokinèse et la fragmentation nucléaire. En 1902, Krompecher, après une revue, critique très intéressante de la question, constatant d'après tous ces faits que la même cellule peut se diviser alternativement suivant l'un ou l'autre de ces deux processus, conclut que mitose et amitose ne semblent pas être deux modes radicalement différents et bien individualisés de division nucléaire.

Solge (1898) trouve dans l'épiderme de *Cymbulia Peronii* (Ptéropode) tous les stades intermédiaires de l'amitose du noyau, depuis la figure demi-annu-

laire jusqu'au noyau annulaire, avec dans l'angle de ces noyaux contournés des sphères attractives ou des fragments de sphères identiques à ceux observés par Meves dans les spermatogonies de la salamandre. Il considère ce mode de division comme primordial.

c) Aux observations sur tous ces points nous pouvons joindre des *expériences*.

En 1896, Babiani et Henneguy font une expérience célèbre. Ils maintiennent au contact dans l'air humide, les deux bouts de la queue amputée d'un têtard de grenouille. Il se forme une soudure aux dépens des cellules épithéliales. Or, on trouve dans le tissu cicatriciel des amitoses nombreuses, et aucune mitose. Plus tard, au contraire, quand la greffe s'est consolidée et que la circulation s'est rétablie, il s'y représente des mitoses. Il semble donc qu'une cellule peut, dans un but de rapidité, se multiplier amitotiquement pour reprendre après la voie de caryokinèse, plus longue et plus compliquée.

Galeotti (1896) détermine une augmentation très considérable du nombre des amitoses dans l'épithélium en voie de régénération de la Salamandre, soit par une légère augmentation de température, soit par l'action de faibles courants faradiques.

Reinke (1898), obtenant expérimentalement amitose, puis dépérissement des noyaux dans les cellules hépatiques sans qu'il y ait division cytoplasmique, y voit une tendance à la régénération. Fuerst (1898) produit expérimentalement des cellules géantes dans l'épiderme, par des variations de température, et

y étudie la division amitotique des noyaux. Il remarque que ses recherches ne peuvent amener à des conclusions définitives, parce que, en raison de la prolifération active de l'épiderme, les cellules géantes arrivent rapidement à la superficie et desquament, de sorte qu'on ne peut connaître leur capacité à former de nouveaux tissus. Il ajoute pourtant que le processus de la division directe considéré en soi, « ne constitue aucune manifestation de dégénérescence, au sens où Pfitzner et Krompecher le soutiennent ».

Pfeffer (1899), en portant des *Spirogyra* dans de l'eau additionnée d'éther, y voit se produire des amitoses sans que l'accroissement se trouve ralenti. En remettant ces algues dans l'eau pure, les mitoses recommencent. Il en conclut que les deux modes de division se peuvent succéder ; or, d'autre part, chez les *Spirogyra*, toute cellule est apte à reproduire la plante entière, l'amitose n'est donc pas forcément fatale à la cellule. De même Hæcker (1900), en faisant agir de l'éther sur les sacs d'œufs de femelles de *Cyclops*, y détermine l'apparition de formes de division s'éloignant de plus en plus de la caryokinèse typique, et se rapprochant de plus en plus de l'amitose dans les lymphocytes, suivant le schéma de Ranvier, Arnold, Flemming. D'autre part, en reportant les animaux dans l'eau pure, il détermine la production de caryokinèses typiques, qui semblent ainsi succéder à des amitoses. Mais l'auteur en con-

clut que ces dernières ne sont, en réalité, que des pseudo-amitoses.

W. Schimkewich (1902) modifie la nutrition de diverses cellules (œuf de Loligo, œuf de poule) ; il estime que l'apparition de l'amitose est due à une nutrition ou des échanges plus énergiques, lesquels peuvent d'ailleurs être produits par la modification dans un sens défavorable du milieu ambiant. Nussbaum remarque qu'un noyau coupé d'un infusoire mérotomisé se régénère *ad integrum* : pourquoi n'en serait-il pas de même d'un noyau qui s'est coupé spontanément par amitose?

Werner 1903) détermine comme Fuest (1898), par l'action de variations brusques de température agissant sur un certain nombre d'épithéliums de mammifères, et en particulier sur la peau, la production de nombreuses divisions nucléaires s'effectuant par amitose, et auxquelles il attribue un grand rôle dans la néoformation des cellules. Pendant ces amitoses s'effectuent de légères modifications chromatiques , puis le cytoplasme se divise généralement. Mais les noyaux-fils peuvent rester accolés en syncaryose (His). Quant à la valeur de ce mode de division, Werner fait remarquer que les cellules ainsi nées dans la peau forment un tissu parfaitement vivant, susceptible de s'accroître ; d'autre part, les analogies entre la caryokinèse et l'amitose montrent que ce ne sont pas là deux processus fondamentalement différents. L'auteur attribue l'amitose à une légère perturbation de la vitalité protoplasmique

et conclut : « *Wir müssen also die Amitose als eine in Folge einer gewissen Schædigung der Zelle verænderte Mitose betrachten, wobei jedoch festzuhalten ist, dass diese Læsion nicht den Untergang der Zelle bedingt, und auch die Vermehrungsfæhigkeit derselben nicht merklich beeinträchtigt.* » C'est là un phénomène absolument différent de ces figures qu'on observe au début de la nécrobiose, et qui ressemblent bien à des divisions nucléaires, mais qui s'en distinguent aussi par des modifications chromatiques spéciales. Mais quand l'amitose n'est pas suivie de plasmodiérèse, elle amène la formation de cellules géantes et polynucléées, avec syncaryose, telles que celles décrites par Fuerst.

Ainsi, pour Werner, l'amitose est une mitose atypique, altérée, incomplète. Le phénomène primordial serait la lésion caryoplasmique, dont dériverait une concentration anormale de la chromatine, laquelle entraînerait fatalement l'absence de figure achromatique ; mais elle amène à la formation de cellules viables.

*
* *

Dans ce rapide exposé, où il est question d'idées plus encore que d'auteurs, j'ai réservé deux noms, ceux de Giardina et de Child, à cause des rapports plus étroits qui existent entre les travaux de ces savants et les conclusions auxquelles aboutira la présente étude.

Child (1904) étudiant les organes reproducteurs de *Moniezia*, les voit se développant aux dépens des

cellules qui se multiplient uniquement par amitose et il condère le mode de division comme nettement régénératif au même titre que la mitose. Quant à sa signification, elle est pour lui un mode de plus grande activité nucléaire. Si parfois cette activité est suivie de dégénérescence, cela tient sans doute à ce que la stimulation intense dont le noyau est le siège apporte tout autour de lui des changements physiques et chimiques si rapides que toutes les réserves sont épuisées. Mais si ce dernier cas ne se présente pas le noyau peut continuer son existence normale.

En 1907, le même auteur, à la suite d'études sur un grand nombre d'animaux tant invertébrés que vertébrés, arrive à cette conclusion, que non seulement l'amitose n'est pas un processus exceptionnel, mais qu'elle participe à la croissance normale et régulière des tissus ; il le croit connexe d'une plus rapide multiplication nucléaire. Il remarque « *while cell division does not always follow amitotic nuclear division, there is not doubt that in many cases it does, and while degeneration frequently follows amitosis, there are undoubtedy many cases in which is does not* » (p. 289).

L'interprétation qu'il donne de ce phénomène sera étudiée et critiquée plus loin.

Quant à Giardina (1902) il étudie sous l'influence de quels agents physiques le noyau se déforme, et envisage d'où peut provenir le cloisonnement qui constitue le phénomène principal du processus amitotique. Je reviendrai sur son travail à propos du déterminisme de l'amitose.

CHAPITRE II

DE L'AMITOSE QUI DONNE NAISSANCE AUX SYSTÈMES GÉMINÉS

Nous venons de voir, par les exemples précédents, combien sont variés les objets d'étude où les nombreux auteurs qui se sont occupés de cette question ont recherché la présence de l'amitose, et d'où ils ont tiré des lois plus ou moins générales touchant la valeur de ce processus. Il est bon maintenant de considérer en quoi les résultats de mes recherches se distinguent et en quoi ils concordent avec ce qui a été précédemment décrit.

a) *Résumé du processus qui donne naissance aux noyaux géminés*

L'amitose que j'ai observée, au maximum de sa complication, se ramène en somme à deux ordres de phénomènes distincts :

1° Le contenu nucléaire subit des modifications caractérisées par une augmentation de volume de la chromatine, une disparition généralement complète des nucléoles et la disposition spéciale que prennent

au sein du karyoplasme, les masses chromatiques qui se portent à la périphérie du noyau, surtout à la face interne de la membrane nucléaire, laquelle ne disparaît à aucun moment. C'est cette structure que nous avons appelée structure périkaryochromatique.

Puis, après une certaine période d'état probablement fort courte, les modifications s'effectuent dans cette structure périkaryochromatique en sens inverse; la chromatine se répartit à nouveau dans tout le noyau ; le réticulum lininien très difficilement visible et en majeure partie disparu pendant la première phase des phénomènes, réapparaît avec toute sa netteté au fur et à mesure que la chromatine semble diminuer ; les nucléoles redeviennent nombreux dans le karyoplasme.

2° Pendant que ces révolutions s'effectuent dans la matière chromatique, généralement pendant la période d'état de la structure périkaryochromatique, la membrane nucléaire s'invagine d'une façon circulaire ou unilatérale et forme une double cloison de refend qui sépare les deux moitiés du noyau.

Le centrosome ne semble pas jouer un rôle bien constant dans ce dernier phénomène.

b) *Comparaison de ce processus avec ceux antérieurement décrits*

Il nous faut maintenant comparer ce type d'amitose à ceux décrits antérieurement, et nous devons

le faire à propos de chacun des deux ordres de modifications que nous avons vu se produire dans la structure nucléaire.

Les modifications chromatiques n'ont été que très rarement recherchées et relatées par les auteurs antérieurs. Cela tient à ce qu'elles sont d'un ordre de grandeur relativement faible, et beaucoup plus difficile à mettre en évidence que la formation de la cloison de refend qui constitue toujours le phénomène le plus constant du processus amitotique. De ce fait, l'amitose qui nous occupe revêt un caractère un peu spécial.

Pourtant, des modifications chromatiques, sinon semblables à celles que j'ai pu voir, du moins manifestes, ont été déjà signalées. Je ne parlerai pas de ce qui a été décrit, à la suite des travaux d'Arnold, par un certain nombre d'auteurs dans l'amitose des éléments lymphoïdes, ni des formes ambiguës telles que celles observées par Reinhard, Rudnew, etc., dans l'œuf en voie de développement des poissons. car on n'est pas d'accord sur la place qu'on doit leur assigner parmi les modes de division, et il est bien possible qu'il s'agisse là de mitoses de type spécial plutôt que d'amitoses vraies, — ni des processus à forme un peu spéciale qui ont été découverts dans les éléments génitaux au cours de leur accroissement et de leur multiplication, telles que la formation de la fameuse voie lactée nucléinienne de Sabatier, etc. ; je me contenterai de comparer les modifications que j'ai reconnues dans les épithé-

liums de revêtement à celles déjà signalées dans le même genre de tissus.

Telles sont celles décrites principalement par Unna, Galeotti, Nemiloff et Werner.

Unna reconnaît que, dans l'amitose des épithéliums en voie de dégénérescence, la chromatine prend une disposition spéciale à la face interne de la membrane nucléaire, mais sans pousser plus loin ses investigations.

Galeotti décrit dans les amitoses de l'épithélium de la Salamandre en voie de régénération un processus très différent : condensation de la chromatine dont les masses se disposent dans un plan, formant une sorte de plaque divisant le noyau ; puis bipartition de ces masses ; la cloison se forme dans l'épaisseur de cette plaque chromatique ainsi délaminée.

Werner signale un processus très spécial que je n'ai pas pour ma part pu observer ; pendant la division directe des noyaux qu'il étudie, il voit la chromatine se répartir d'une façon plus fine au sein du karyoplasme ; les petits nucléoles disparaissent et, au contraire, le plus grand s'accroît et prend un aspect étoilé spécial. Puis ce nucléole se divise en deux parties souvent inégales qui restent encore un certain temps adhérentes entre elles par de fins filaments plasmatiques ; enfin la membrane nucléaire s'invagine perpendiculairement à l'axe de division du nucléole.

Puis la séparation des noyaux-fils s'étant effectuée, le contenu nucléaire subit des modifications inver-

ses, la chromatine se condense en massettes, chacun des noyaux-fils reprenant la structure du noyau primitif.

Nemiloff enfin décrit lui aussi la division primitive du nucléole, mais sans que des filaments en unissent les deux moitiés. Par contre, ce qu'il y a de plus caractéristique dans le processus de division qu'il a observé dans les cellules de l'épithélium vésical, c'est la présence entre les deux noyaux-fils déjà individualisés d'une substance internucléaire granuleuse qui s'étend en diminuant de largeur au fur et à mesure que les noyaux s'éloignent, et finit par ne plus constituer qu'un filament délié, qui lui même disparaît totalement. Quant à la substance chromatique, au moment où le noyau primitif s'allonge, le réticulum linînien disparaît (et l'on ne voit plus que des masses chromatiques), pour reparaître au moment du cloisonnement. Enfin il existe sur les deux faces des noyaux-fils en regard l'un de l'autre, une striation très spéciale.

De ces quatre descriptions, les trois dernières seules présentent assez de détails pour permettre une comparaison avec ce qu'il m'a été donné d'observer moi-même. Cette comparaison nous montre que nous n'avons pas eu affaire à des processus identiques. La structure péricaryochromatique n'a aucun rapport avec ce que décrit Galeotti. D'autre part, jamais je n'ai pu observer cet aspect particulier du nucléole signalé par Werner (à moins, ce que je ne crois d'ailleurs pas, qu'il n'ait confondu nucléole et

chromatine vraie). De même jamais je n'ai rencontré la striation sur les faces juxtaposées des noyaux-fils, ni la substance internucléaire granuleuse que signale Nemiloff ; au contraire la structure périkaryochromatique est assez spéciale pour que, s'ils l'avaient eue sous les yeux, les auteurs précédents ne l'aient point laissée passer sans la décrire.

De tout ceci je me contenterai de conclure : l'amitose qui donne naissance aux systèmes géminés, quand elle se présente au maximum de complication, c'est-à-dire accompagnée de modifications intranucléaires, revêt de ce fait une physionomie particulière.

Mais elle présente également des caractères communs avec toutes les amitoses décrites jusqu'à ce jour dans des tissus analogues : c'est la persistance de la membrane nucléaire, l'absence de figure achromatique, déjà considérées par Flemming (1891) et Hertwig (1893) comme caractéristiques de ce mode de division. J'aurai l'occasion de revenir plus loin sur ce point, et de chercher si l'on peut actuellement donner de l'amitose une définition plus compréhensive que celles proposées antérieurement. Quoi qu'il en soit, l'amitose qui aboutit à la formation des noyaux géminés ne s'accompagne pas de disparition de la membrane nucléaire ; la séparation des deux noyaux-fils résulte de la formation d'une cloison de refend constituée par les deux lèvres d'une invagination annulaire ou unilatérale qui va s'approfondissant. Le processus est le même que celui qui a été

observé dans toutes les cellules épithéliales en voie de division amitotique ; il n'a donc absolument rien de spécial, et c'est par là que l'amitose que j'étudie rentre dans le schéma général et classique.

Quant à l'absence de relations constantes entre l'apparition de cette cloison de refend et le centrosome, elle n'empêche pas ce caractère général, car si de nombreux auteurs ont pu démontrer une telle relation (ordinairement d'ailleurs dans les éléments génitaux) le nombre est encore beaucoup plus considérable de ceux qui ne l'ont jamais vue.

c) Déterminisme de la présence des noyaux géminés

Ainsi donc les systèmes géminés tirent leur origine d'une amitose dont l'évolution peut présenter un caractère quelque peu spécial du fait des modifications chromatiques qui s'y rencontrent, mais qui, somme toute, rentrent néanmoins dans le schéma général de la division directe.

J'ai recherché s'il était possible de découvrir les facteurs déterminants de ce processus, et si on pouvait l'attribuer, soit à des phénomènes physico-chimiques simples, soit à des conditions biologiques nettes. En d'autres termes, je me suis demandé pour quelle raison certains noyaux se divisent ainsi amitotiquement, et pourquoi ce phénomène se trouve limité au seul noyau.

J'avais d'abord pensé que la présence des noyaux

géminés pouvait être liée à la formation d'une couche cornée épaisse, ce qui semblait assez bien se justifier chez le cobaye, où l'on voit de tels complexes nucléaires d'autant plus nombreux dans les épithéliums malpighiens que leur couche cornée est plus abondante. Mais l'absence presque complète de systèmes géminés dans des épithéliums homologues d'animaux où le *stratum corneum* est aussi développé d'une part, et d'autre part la présence de tels systèmes dans des muqueuses à un stade du développement où elles ne présentent pas encore trace de formation cornée, suffisent à montrer le mal fondé d'une telle hypothèse.

Il en est d'ailleurs de même de celle qui concernerait une relation, possible *a priori*, entre la présence des cellules à noyaux géminés et les actions traumatiques s'exerçant à la surface des muqueuses. Considérant que ces cellules sont particulièrement abondantes chez les rongeurs, animaux qui se nourrissent presque exclusivement de matières très riches en cellulose, et partant très dure, on pouvait se demander si c'était le frottement mécanique répété de telles substances qui entraîne l'apparition, dans l'épithélium, de ce processus de multiplication cellulaire. Mais l'observation et l'expérimentation sont venues ici encore ruiner cette hypothèse. Tout d'abord, s'il est vrai que ces systèmes nucléaires sont au maximum abondantes chez cet animal aux endroits où les muqueuses sont soumises à des frottements réitérés, ils existent également dans l'œsophage du fœ-

tus où de telles actions font complètement défaut, et ils n'augmentent pas sensiblement de nombre au moment où s'établissent les traumatismes en question. D'autre part, inversement, quand on traumatise expérimentalement chez un animal un épiderme naturellement très pauvre en systèmes géminés (tel que celui de l'oreille du cobaye, ou la peau du lapin), par des frottements légers et répétés à quelques jours d'intervalle, on ne modifie en rien le nombre des systèmes géminés qu'on peut rencontrer dans la couche de Malpighi.

Leur apparition serait-elle donc un phénomène nécrobiotique ? Sont-ce des cellules en voie d'altération cadavérique ? Remarquons d'abord que cela est peu vraisemblable, car l'amitose s'effectue dans les couches les plus basales, les plus vivantes, du *stratum germinativum ;* mais l'expérience vient encore confirmer cet *a priori*. Des fragments de muqueuse œsophagienne furent prélevés aseptiquement et conservés à l'étuve à 37 degrés en atmosphère humide, et reposant par leur chorion sur de l'ouate légèrement imbibée de sérum isotonique artificiel, ou de sérum de sang du même animal, de telle sorte qu'ils ne se dessèchent pas et que les cellules y meurent lentement d'inanition. L'expérience put dans un cas être poursuivie pendant quatre jours, et chaque jour des fragments étaient prélevés, fixés et étudiés. Dans ces conditions le nombre des systèmes de noyaux géminés reste sensiblement constant, ou s'il varie, les variations sont de l'ordre de grandeur des erreurs

possibles de numération. Si d'ailleurs on peut objecter qu'il est très difficile de réaliser des conditions de nécrobiose rigoureusement aseptiques, et que cela peut entraîner des perturbations dans les phénomènes qui se produisent *in vivo*, je ferai observer qu'il est une autre façon beaucoup plus simple de faire réaliser les conditions de la mort lente aseptique parfaite et physiologique par la nature elle-même : c'est ce que j'ai fait en étudiant les cellules desquamées que, dans les dernières périodes de la gestation, on trouve en suspension, soit dans le liquide amniotique, soit dans le liquide stomacal du fœtus. Ces éléments sont, par définition même, baignés par un liquide isotonique à température physiologique, et meurent lentement ; ils présentent tous les phénomènes qui ont été décrits aux diverses phases de dégénérescence cellulaire ; parfois ils possèdent deux noyaux, mais ce qui autorise à penser que jamais ces derniers ne proviennent d'une amitose qui se serait effectuée pendant l'agonie de la cellule, c'est que jamais on ne trouve dans de telles cellules de noyaux en voie d'amitose indiquant que dans de pareilles conditions le noyau tende à se diviser. Je me crois donc autorisé à conclure que l'apparition des systèmes de noyaux géminés n'est pas liée à des processus nécrobiotiques.

La conclusion de tout ceci, conclusion malheureusement négative, est donc la suivante: nous ignorons actuellement pourquoi, dans les tissus que nous étudions, certaines cellules présentent, à un certain

degré de leur évolution, la division amitotique limitée au noyau.

Toutefois, nous pouvons tirer de nos observations quelques indications bien vagues et bien incomplètes sans doute, qui sont de nature à nous laisser soupçonner dans quel sens il faut diriger nos recherches, et de quel côté agissent les agents hypothétiques qui poussent la cellule à l'amitose.

Chez l'embryon et le fœtus, dans la première partie de son développement, on ne rencontre point de systèmes géminés (du moins je n'en ai jamais vu) ; d'autre part la présence de nombreuses figures caryokinétiques permet d'affirmer que dans les muqueuses que nous considérons à ce stade de développement la multiplication cellulaire s'effectue par voie mitotique. On ne peut donc admettre que l'amitose chez l'adulte soit un reliquat, une prolongation d'un processus normal au cours de la vie fœtale, où il servirait alors à la multiplication cellulaire, et qui devrait aux conditions nouvelles dans lesquelles se trouvent les éléments anatomiques de se trouver limité au noyau chez l'adulte.

De plus en étudiant avec grand soin l'apparition des noyaux géminés au cours du développement, on constate d'abord leur présence dans les couches basales de l'épithélium, et jamais je n'en ai rencontré les premiers représentants en voie de formation dans les strates superficielles. Si l'on en observe à ce dernier niveau, ce sont toujours des systèmes adultes qui ont pris naissance dans les assises inférieures

On admettra facilement que les cellules superficielles, qui ne desquament pas à cet âge, nullement dégénérées, sont encore susceptibles de manifestations de leur vitalité se traduisant par l'esquisse au moins d'une division nucléaire. Que faut-il donc conclure du fait que je relatais plus haut? Que si l'amitose apparaît d'abord dans les couches basales de l'épithélium, c'est que l'excitation à cette amitose doit être cherchée vraisemblablement dans le milieu intérieur de l'animal, bien plutôt que dans des modifications du milieu extérieur représenté à ce moment par le liquide amniotique.

Les considérations qui précèdent n'ont naturellement trait qu'à l'amitose qu'on observe à l'état normal, physiologique, dans les épithéliums. Expérimentalement, c'est-à-dire dans des conditions anormales, nous savons, à la suite des recherches de Fuerst, Werner, Podwyssotski et Pirone, déterminer la production d'anomalies de la division cellulaire, dont certaines peuvent mériter la dénomination d'amitose, et amener à la formation de système de noyaux polygéminés en nombre quelquefois considérable dans un même élément. Mais d'abord, il n'est pas prouvé que nous ayons affaire à des processus rigoureusement comparables à ceux que l'on peut rencontrer à l'état normal; et ensuite, cela même fût-il vrai, il ne viendrait à l'esprit de personne de soutenir que, si le traumatisme causé par le refroidissement, par exemple, est capable de déterminer certaines amitoses dans les épithéliums, celles que l'on observe norma-

lement procèdent de la même origine. Des causes très différentes peuvent déterminer sur la matière vivante les mêmes effets. De ce que le muscle se contracte de la même façon sous l'influence d'une bobine de Rhumkorff et du système nerveux, dira-t-on que c'est un courant d'induction qui détermine normalement la contraction musculaire? Et n'est-il pas au contraire prouvé aujourd'hui que l'influx nerveux est manifestement très différent de l'énergie électrique ?

Cela ne veut pas dire que les expériences que je relatais tout à l'heure n'ont aucune valeur, et qu'on n'en saurait tirer aucune conclusion ; elles me semblent au contraire extrêmement intéressantes, mais il faut ne pas leur faire dire plus que ce qu'elles peuvent nous enseigner. Si les agents physiques appliqués à un épithélium par les auteurs ci-dessus y produisent des multiplications nucléaires amitotiques, cela ne signifie pas sans doute que ces agents soient précisément ceux qui déterminent de telles multiplications nucléaires chez le vivant, mais peut être seulement qu'ils agissent en déterminant dans le milieu où vivent ces cellules, ou dans leurs échanges avec ce milieu, des modifications analogues à celles qui, pour une cause inconnue, s'y produisent normalement et à la suite desquelles le noyau de tels éléments se divise amitotiquement. De quelles sortes peuvent être ces modifications, c'est ce que nous rechercherons plus loin.

En somme, nous pouvons conclure de tout ceci,

que nous ignorons encore la cause déterminante de la division amitotique qui donne naissance aux noyaux géminés dans des conditions normales, quoique nous puissions, à l'aide de moyens artificiels, en faire se produire d'analogues dans certaines circonstances.

De même, aucune explication, à l'heure actuelle, n'est capable de nous faire concevoir pourquoi, chez deux animaux très voisins anatomiquement, soumis aux mêmes conditions de milieu, vivant du même régime, on ne trouve pas les noyaux géminés en même quantité, et pourquoi s'ils sont extrêmement abondants chez l'un, par exemple le cobaye, ils sont très rares chez l'autre, comme le lapin ou la souris. Il y a là quelque chose qui nous échappe, comme nous échappe la raisonpour laquelle, chez le hérisson, et chez ce mammifère seul, les noyaux des cellules des ganglions sympathiques contiennent des cristalloïdes.

d) *Valeur de l'amitose qui donne naissance aux noyaux géminés*

Si nous ne savons pas pourquoi se produit l'amitose du noyau des éléments épithéliaux, du moins savons-nous comment elle se produit ; et peut-être pourrons nous établir quelle valeur doit lui être attribuée parmi les actes de la vie cellulaire.

Nous avons vu ci-dessus que somme toute, et en prenant la question au point de vue le plus général,

il y a deux partis qui se sont toujours opposés dans la controverse sur la valeur de l'amitose : les uns soutiennent qu'elle est suivie de dégénération ; les autres, au contraire, lui accordent les mêmes propriétés qu'à la karyokinèse en ce qui concerne la multiplication cellulaire et la vitalité des éléments ainsi formés. Nous reviendrons plus loin sur ce problème général ; mais auparavant cherchons dans les faits particuliers qui nous occupent si l'amitose qui donne naissance aux noyaux géminés relève de l'une ou de l'autre de ces deux interprétations.

Les cellules à systèmes de noyaux géminés, peut-on dire d'une façon globale, ne se distinguent en rien des cellules à noyau unique du même âge. C'est ainsi que dans les assises les plus basales, là où l'amitose est encore en voie d'évolution, les cellules sont en tout comparables aux cellules voisines ; dans le *stratum filamentosum*, là où les complexes cellulaires sont le plus souvent parfaitement constitués, absolument adultes, rien dans les dimensions du cytoplasme, ni dans sa structure, ne semble manifester une activité spéciale (positive ou négative) due à la présence de cet appareil nucléaire particulier. Les fibrilles intracellulaires qui prolongent les filaments d'union, forment une coque autour du système nucléaire, comme dans toute cellule à ce stade ; elles n'y sont ni plus ni moins nombreuses que dans les cellules uninucléées, et n'apparaissent ni plus tôt ni plus tard pendant l'é-

volution cellulaire, ni plus particulièrement au voisinage du système nucléaire.

Un peu plus tard encore, la cellule élabore des granulations d'éléidine. On pourrait se demander si la présence des noyaux géminés n'est pas en rapport avec cette fonction en quelque sorte sécrétoire du cytoplasme, ce qui ne serait pas très étonnant en soi, étant donné la fréquence avec laquelle on peut mettre en évidence des noyaux multiples dans les cellules glandulaires. Mais l'éléidine n'apparaît pas plus tôt dans l'évolution des cellules binucléées que chez les cellules uninucléées, et les premières granulations qu'on en peut observer n'affectent aucun rapport spécial avec le complexe nucléaire. D'autre part, on rencontre (quoiqu'il est vrai beaucoup moins fréquemment) des noyaux géminés dans les cellules des épithéliums à évolution cornée, où il n'y a pas d'éléidine.

Enfin, quand la cellule dégénère complètement et se transforme en lamelle cornée, cette évolution se fait pour les cellules à noyaux géminés au même moment que pour les cellules uninucléées, ni plus tôt ni plus tard ; et elle s'effectue avec exactement les mêmes caractères dans les deux sortes d'éléments.

De telle sorte que nous pouvons résumer tous ces caractères négatifs en déclarant que la présence au lieu d'un seul noyau, d'un complexe de deux ou plusieurs noyaux géminés ne se traduit par aucune modification morphologique dans les manifestations

de la vie cellulaire. C'est ce que nous pouvons encore exprimer en disant *qu'un système géminé, c'est un noyau évoluant en deux moitiés séparées, plutôt que deux noyaux distincts.*

Quelle valeur présente donc le processus qui fragmente ainsi le noyau, et quelle signification faut-il lui attribuer ?

Remarquons d'abord que si la vitalité de la cellule n'est pas *morphologiquement* modifiée par la présence de noyaux géminés, cela ne veut pas dire qu'elle ne s'en ressente point ; il est non seulement possible, mais extrêmement probable que cette augmentation de l'appareil nucléaire doit avoir une répercussion sur le métabolisme de la cellule. Si nous ne le voyons pas, cela tient à ce que tous les échanges chimiques du cytoplasme ne se traduisent pas à nos yeux sous forme figurée.

De plus, si nous pouvions remarquer des modifications cytoplasmiques dans les cellules plurinucléées, ce n'est pas dans ces modifications qu'il faudrait chercher la raison de l'apparition de plusieurs noyaux, De tels phénomènes ne sauraient être que le *résultat* de l'augmentation nucléaire, et non son but. En d'autres termes, rechercher la valeur et la signification de l'amitose comprend deux parties : 1° trouver la cause du processus ; 2° examiner les conséquences qui en résultent.

En ce qui concerne le premier point, nous en sommes réduit aux hypothèses. Nous avons vu plus haut que l'apparition des noyaux géminés n'est pas

en rapport avec des conditions biologiques bien nettes, et que, d'autre part, la cause déterminante de ce processus est, selon toute vraisemblance, d'origine interne. Une telle cause ne peut être qu'un changement dans le métabolisme de la cellule, lequel peut lui-même se produire, soit à la suite d'une modification du milieu nutritif où vivent les éléments, soit en raison d'un état spécial nouveau du cytoplasme. Quoi qu'il soit impossible de trancher la question par l'expérience, il paraît vraisemblable de supposer que ces deux conditions doivent entrer également en jeu.

En effet les expériences de Fuerst, Werner, etc., qui déterminent des multiplications cellulaires amitotiques en produisant de faibles lésions cellulaires, nous incitent à penser que ce processus résulte sans doute de modifications de la nutrition dues à un changement léger, morphologiquement inappréciable, des propriétés et de la constitution du cytoplasme. Mais, d'autre part, on s'explique mal comment ces changements pourraient être déterminés dans des conditions normales, sinon par des modifications préalables de la lymphe interstitielle où baignent les cellules.

Voici donc comment, à mon avis, on pourrait se représenter les phénomènes préliminaires qui déterminent la production amitotique des noyaux géminés. A la suite de certaines modifications chimiques sans doute légères, et localisées également (ce qui est facile à comprendre, car la circulation de la lymphe

interstitielle dans l'épithélium, s'effectuant uniquement par diffusion, doit être très lente) à la suite, disons-nous, de modifications (dont la cause nous échappe) dans le milieu où vivent les cellules, certaines de ces cellules entrent dans un état anormal, pathologique en quelque sorte, où leur métabolisme est gravement influencé d'une façon analogue, mais non forcément identique à celle dont nous savons l'influencer, expérimentalement, par l'action des changements de température répétés. Pourquoi certaines cellules seulement, et non toutes, subissent-elles cette influence ? Nous n'en savons absolument rien ; cela résulte sans doute de conditions extrêmement complexes, mais d'ordre physico-chimique encore indéterminées, dont la résultante est ce que l'on peut appeler une idiosyncrasie pour les éléments anatomiques comme pour les organismes complexes : un mot qui masque notre ignorance.

Quoi qu'il en soit, admettant que certaines cellules soient ainsi modérément lésées en leur substance, que va-t-il se passer ? Comme dans tout organisme en proie à une maladie légère, il va se faire une réaction ; et de même que chez l'homme une infection légère se traduit généralement par la fièvre, c'est-à-dire l'entrée en jeu d'un processus anormal de fonctionnement du système nerveux, manifesté par une régulation particulière de la chaleur animale, de même dans la cellule, le noyau qui, d'après toutes les observations, joue un rôle directeur absolument prépondérant dans le métabolisme, manifeste ce rôle par un

processus anormal, quand le protoplasme se trouve malade.

Quant à la nature de ce processus, il me semble assez facile à concevoir, sinon à expliquer. Il est de toute évidence que le cytoplasme périphérique doit être plus rapidement atteint par les agents extérieurs que le noyau, organe central ; et c'est ce que tous ceux qui cherchent à expliquer les phénomènes cellulaires par des actions extérieures s'accordent à admettre (par exemple Houssay, pour qui la caryokinèse résulte uniquement de variations dans les échanges osmotiques entre le cytoplasme et le milieu ambiant d'une part, et le noyau et le cytoplasme d'autre part). Je me représente donc facilement que le noyau soit moins atteint que le cytoplasme qui l'entoure. Or son action sur ce même cytoplasme est essentiellement fonction de la surface de contact qu'il a avec lui ; je conçois donc aisément que la réaction nucléaire se traduise par une augmentation de la surface de contact ; et c'est en somme à cela que revient la formation des noyaux géminés, c'est-à-dire à l'accroissement des moyens d'actions de l'organe qui par son fonctionnement règle la nutrition, et par suite la santé de la cellule.

On m'objectera sans doute que c'est là une thèse téléologique et qui n'explique rien ; mais je n'ai pas, pour le moment, la prétention de trouver le but de ces faits ; je cherche seulement la façon dont ils se produisent ; et on peut énoncer également la proposition précédente de la façon suivante qui n'a,

elle, rien de téléologique : si ces faits nous semblent se passer ainsi, c'est que, quand cela ne se produit pas de cette façon, les éléments cellulaires disparaissent et échappent à notre observation. C'est donc simplement un fait que nous constatons, et non une explication que nous proposons.

Ainsi donc, je considère la division amitotique du noyau donnant naissance aux systèmes géminés comme une réponse du noyau, une mobilisation de ses forces assimilatrices en face d'un état patho logique léger du cytoplasme. Je ferai remarquer en passant que des phénomènes analogues ne sont pas exceptionnels en histologie comparée. Dans les tumeurs par exemple, où les cellules augmentent de volume et se multiplient très activement, les phénomènes de nutrition sont accélérés, et cette accélération se traduit souvent par le bourgeonnement du noyau, c'est-à-dire, comme dans le cas qui nous occupe, par l'accroissement de la surface d'action sur le protoplasme ; or on peut considérer à juste titre qu'il n'y a point de différence essentielle entre un phénomène de bourgeonnement nucléaire, où d'un gros noyau s'en détache un petit, c'est-à-dire en somme où un noyau se divise en deux parties fortement inégales, et la division qui nous occupe, où le noyau se divise par un processus analogue en deux parties égales. Et d'ailleurs les amitoses anormales inégales, que je signalais dans la première partie de ce travail, viennent au point de vue morphologique fournir tous les termes de passage entre ces

deux modes extrêmes de multiplication cellulaire nucléaire.

Reste à expliquer pourquoi cette réponse du noyau, qui aboutit à une augmentation de sa surface, se traduit par les phénomènes amitotiques que j'ai décrits, et non pas d'autre sorte. Rien actuellement ne nous permet de répondre d'une façon catégorique à cette question, et l'on peut tout au plus énoncer des hypothèses dont le seul avantage sera d'autoriser l'imagination d'un mécanisme possible de ces phénomènes encore si profondément énigmatiques. Les hypothèses que l'on peut ainsi échafauder sont nombreuses. Celle à laquelle je m'arrêterais le plus volontiers est la suivante :

On admet le plus souvent que parmi les actions physiques, une de celles qui ont la plus grande influence sur la vie cellulaire est l'osmose, qui règle en partie les échanges entre la cellule et le milieu ambiant. Considérons ce qui se passerait si les modifications de ce milieu aboutissaient à une diminution de son pouvoir osmotique, c'est-à-dire, somme toute, de sa concentration moléculaire (1). Le proto-

1. Tout étant essentiellement relatif dans les phénomènes d'osmose, on arriverait au même résultat si le cytoplasme devenait hypertonique vis-à-vis du milieu : or un accroissement de pouvoir osmotique est lié d'une façon étroite à la concentration moléculaire. Les phénomènes vitaux au moins chez les animaux s'accompagnent d'une destruction progressive et continue des édifices moléculaires complexes en édifices plus simples mais plus nombreux ; c'est-à-dire qu'une molécule servant à l'activité cytoplasmique se trouve scindée en un nombre croissant de molécules

plasme devenu hypertonique absorberait une certaine quantité d'eau jusqu'à ce que sa propre concentration moléculaire soit devenue égale à celle de la lymphe ; mais cette absorption d'eau s'effectuerait d'abord dans le cytoplasme, et ce n'est que secondairement qu'un osmose s'établissant entre celui-ci et le noyau tendrait à rétablir l'égalité de concentration dans toutes les parties de l'élément histique. Et cette absorption d'eau expliquerait facilement l'aspect plus vésiculeux que prennent le cytoplasme, et surtout le noyau, au début de l'amitose.

Dans l'enchylème nucléaire plus dilué, on peut concevoir *a priori* que la pyrénine nucléolaire soit plus soluble, et la chromatine moins soluble. Ainsi s'expliqueraient la disparition des nucléoles et l'augmentation apparente de la chromatine. Il est vrai qu'une telle hypothèse n'expliquerait pas la répartition spéciale de la chromatine à la périphérie du noyau ; mais je n'ai pas la prétention d'expliquer tout par une seule cause ; je propose seulement une manière de conce-

---

comprenant moins d'atomes, mais d'autant plus nombreuses. On conçoit donc que la rupture d'équilibre entre le milieu et la cellule puisse s'effectuer, alors même que la cellule n'emprunterait rien au milieu ambiant, mais par le seul fait de son activité qui augmente sa concentration moléculaire et par suite son pouvoir osmotique au fur et à mesure qu'elle dégrade l'édifice moléculaire de ses réserves et les scinde en édifices plus simples ; il suffit pour cela que l'élimination de ces produits de l'activité cellulaire ne s'effectue pas aussi vite que leur production.

voir comment les choses se passent, un symbole par conséquent, et non l'expression d'une vérité absolue. Je dis : de tels phénomènes pourraient expliquer certaines des figures observées, comme une formule chimique peut nous permettre de nous représenter facilement une réaction ? Cela ne veut pas dire que la formule chimique est une réalité objective. Enfin si on suppose que les échanges ne sont jamais tels entre le noyau et le cytoplasme qu'ils amènent l'égalité de concentration dans les deux parties de la cellule, jamais la membrane nucléaire (que je considère comme une surface de séparation de deux colloïdes en contact, et à laquelle, avec de nombreux auteurs, je me refuse à attribuer une constitution et une substance spéciales) ne disparaîtra.

Quant à la formation de la cloison de refend, il est difficile que l'osmose seule en soit la cause, comme on l'a parfois prétendu, par exemple en faisant jouer à l'archoplasme un rôle d'écran, etc. Dans un travail récent (1902), Giardina a, à juste titre, tenté de ramener à des causes purement physico-chimiques les modifications morphologiques des noyaux, telles que l'amiboïsme, la formation des noyaux polymorphes et l'amitose elle-même ; pour lui les changements de tension superficielle entre le noyau et le cytoplasme jouent le plus grand rôle dans ces phénomènes. J'exposerai d'abord de quelle façon Giardina interprète l'amitose, puis je montrerai en quoi sa conception me semble susceptible d'être modifiée et jusqu'à quel point je m'y rallie.

Giardina admet que, quand une goutte d'un liquide est plongée dans un autre liquide et qu'il s'y produit des changements de tension superficielle, elle peut présenter de ce fait des déformations, telles que des aspects amiboïdes analogues à ceux des noyaux polymorphes. D'autre part ces déformations ne peuvent être empêchées par la présence d'une membrane nucléaire, quand celle-ci est assez fine. Enfin, quant à la nature de cette membrane, Giardina admet que c'est une sorte de membrane de précipitation (se formant au contact du cytoplasme et du caryoplasme), analogue aux membranes semi-perméables formées de l'accumulation de parcelles innombrables (*tagmes* de Traube). Celles-ci venant au contact les unes des autres par beaucoup de points, constituent une sorte de réticulum avec une infinité de pores par où peuvent s'effectuer les échanges de liquides. La membrane peut s'accroître par suite de précipitation de nouvelles parcelles entre les tagmes préexistants.

Ceci admis, supposons que la tension superficielle du noyau tende à devenir plus grande par suite de changements dans le chimisme cellulaire ; si ce noyau avait une forme irrégulière, il reprend la forme sphérique, à condition que la membrane nucléaire soit partiellement dissoute ou amincie ; mais si elle reste inaltérée, cette membrane est capable de résister à la force que constitue la tension superficielle du noyau et de maintenir d'une façon permanente l'irrégularité de forme due à une cause

passagère, après disparition de celle-ci. Giardina appuie ces considérations sur des expériences dont les plus importantes sont les deux suivantes :

1° Une goutte de mercure, plongée dans une solution de bichromate de potasse à concentration convenable, se recouvre d'une légère pellicule d'oxyde de mercure. On peut la déformer, et la déformation reste permanente, car la tension superficielle du mercure est modifiée et diminuée par la présence de la couche d'oxyde ;

2° Mais si on ajoute à la solution une trace d'acide, l'oxyde est en partie dissout et la goutte reprend sa forme sphérique, sous l'influence de sa tension superficielle brusquement augmentée.

Quant aux variations de tension superficielle, elles sont dues à des changements dans le chimisme cellulaire, qu'on ne peut d'ailleurs constater directement. Exceptionnellement, pourtant, certains organites cellulaires, par leur apparition, leur évolution ou leur disparition, peuvent nous les rendre manifestes : tel est le cas de la « sphère attractive » des spermatogonies de la Salamandre, à laquelle contrairement à Meves Giardina se refuse à donner ce nom, et où il ne voit qu'un corps cytoplasmique présentant vis-à-vis du noyau une tension superficielle beaucoup plus grande que celle du cytoplasme ambiant. Il en est de même pour la prétendue sphère attractive décrite par certains auteurs, tels que Solger et Ballowitz, dans la concavité des noyaux annulaires ou cupuliformes. C'est parce que cette prétendue sphère attractive a

une tension superficielle plus grande, qu'elle déprime le noyau, de même qu'une goutte d'huile immergée dans l'alcool, et au voisinage de laquelle on met une goutte d'eau, se déprime au contact de l'eau, et prend un aspect cupuliforme au lieu de la forme sphérique.

Pour Giardina, l'amitose est un phénomène absolument du même ordre que la formation des noyaux polymorphes, annulaires, etc. Une goutte d'huile, plongée dans l'alcool, se scinde en deux quand on dilue l'alcool au niveau des pôles avec de l'alcool plus faible, parce que son équateur est entouré par un liquide à tension superficielle différente de celle du liquide baignant les pôles ; de même un noyau entouré de cytoplasme dont la tension superficielle est plus grande autour de son équateur se divise amitotiquement de ce fait, par un sillon de constriction annulaire. Quand en un point, au voisinage immédiat du noyau, le cytoplasme présente une tension superficielle plus grande, le noyau se déprime à son contact, et il en peut résulter, suivant les cas, soit la production d'un noyau cupuliforme, soit celle d'une amitose par incisure latérale.

Dans l'immense majorité des cas, ces cytoplasmes à tension superficielle différente de celle du cytoplasme ambiant ne se présentent pas à nous à l'état figuré ; ce n'est qu'exceptionnellement que nous pouvons les reconnaître morphologiquement, comme dans le cas de la « sphère attractive » des noyaux cupuliformes, ou de l'anneau qui entoure l'équateur

du noyau des spermatogonies de la Salamandre en voie d'amitose, anneau qui dérive de la prétendue sphère attractive décrite par Meves.

Donc tous ces phénomènes sont dus à des variations de tension superficielle entre le noyau et le cytoplasme ; celles-ci tirent leur origine de changements dans les propriétés physico-chimiques du cytoplasme provenant d'une activité sécrétrice ou assimilatrice très intenses, de l'inflammation, de la sénilité, etc.

L'explication que propose Giardina me semble des plus intéressantes et je me range à sa conception de l'amitose considérée comme un processus résultant de phénomènes purement physico-chimiques. C'est d'ailleurs à cette conclusion que j'étais également arrivé moi-même avant d'avoir lu le mémoire de Giardina dont je n'ai eu connaissance qu'alors que le présent travail était presque complètement achevé.

Mais Giardina me semble trop exclusif en ne faisant entrer en ligne de compte dans le déterminisme de l'amitose que les variations de tension superficielle. Tout d'abord, en admettant la constitution de la membrane nucléaire telle que la propose Giardina, il me semblerait utile de préciser ce qu'il entend par « tension superficielle du noyau » : est-ce celle du caryoplasme vis-à-vis du cytoplasme, à travers les pores de cette membrane de précipitation semi-fluide ? Est-ce celle du caryoplasme vis-à-vis de la membrane, ou celle de la membrane vis-à-vis

du cytoplasme ? Ou, si la membrane est vraiment solide, et non semi-fluide, est-ce bien de tension superficielle qu'il s'agit ?

De plus, quand deux liquides sont au contact, on sait qu'ils présentent une différence de potentiel électrique. Cette différence de potentiel est peut-être susceptible, par ses variations suivant les variations de propriétés physico-chimiques du cytoplasme, d'introduire, elle aussi, des causes de déformations nucléaires.

En admettant que les expériences macroscopiques de Giardina soient exactement la reproduction des phénomènes observés dans les déformations nucléaires en général et dans l'amitose en particulier, on pourrait peut-être les interpréter de façon différente, tout en faisant toujours intervenir des facteurs d'ordre purement physico-chimique. La conception de Giardina me semble trop simpliste ; non que je ne croie à des variations possibles de tension superficielle du colloïde nucléaire, ou que je nie leur influence comme cause de déformation du noyau : au contraire je suis absolument persuadé que c'est là un facteur dont il faut tenir le plus grand compte ; mais il me paraît également indispensable de faire intervenir les autres phénomènes qui peuvent aussi entrer en jeu (osmose, actions électro-capillaires, etc.). Les processus que nous observons ne sont vraisemblablement que la résultante de ces différentes forces, et c'est sans doute vouloir trop simplifier que de prétendre les expliquer par un seul mécanisme.

Dans l'état actuel de nos connaissances, je crois impossible de préciser davantage quels sont ces multiples facteurs et la part respective qu'il faut leur attribuer, mais, de tout ce qui précède, nous pouvons retenir ceci en guise de conclusion : *de simples forces physiques sont capables d'expliquer les divers aspects que prend le noyau quand le protoplasme est légèrement lésé par une modification du milieu ambiant ; et on peut concevoir comment la réponse du noyau dans ce cas se traduit par une division amitotique.*

Je pense donc que l'amitose qui s'effectue dans les assises basales des épithéliums est une manifestation de la réaction du noyau, déterminée elle-même par un état défavorable de la nutrition cellulaire qui a pour conséquence une lésion légère du cytoplasme. Mais pour que cette réaction nucléaire ait lieu, il importe que la vitalité du noyau lui-même ne soit point lésée, sinon il ne peut plus manifester son activité ; et c'est pour cela que dans les cellules en mort lente aseptique, on ne voit point s'effectuer d'amitoses nucléaires ; quoique cette mort soit lente, elle est encore trop brusque, et atteint trop rapidement le noyau pour qu'il puisse manifester sa résistance.

Que l'on admette ou non cette explication de l'origine du processus amitotique, quelle valeur a-t-il ? ou, en d'autres termes, que deviennent les cellules contenant à la suite de ce processus deux noyaux au

lieu d'un ? C'est le second point qu'il nous faut examiner.

L'observation nous apprend que le cytoplasme de ces cellules ne se divise pas à la suite du noyau primitif; cela veut-il dire que la cellule est, à cause de l'amitose nucléaire, devenue inapte à se diviser ? Rien ne le prouve ; car les cellules voisines qui n'ont qu'un seul noyau ne se divisent pas plus pendant leur évolution au fur et à mesure qu'elles montent dans l'épithélium. Je me refuse donc à admettre que, dans le cas qui nous occupe, l'amitose soit un pro-

Fig. 40.

Cette figure montre qu'il existe incontestablement des noyaux géminés dans l'assisé la plus basse du *stratum germinativum*, mais ils y sont rares.
b. Membrane basale.
c, Noyaux du chorion.

cessus dégénératif, puisque les cellules où elle s'est produite ne dégénèrent pas plus vite que les autres. J'entends par là qu'elle ne modifie pas dans un sens défavorable l'évolution cellulaire.

En second lieu de ce que ces cellules persistent jusqu'au terme ultime de leur évolution avec les mêmes caractères que leurs congénères uninucléées, je me crois en droit d'admettre que, si leur amitose nucléaire a été déterminée par un état maladif du cytoplasme, elles se sont guéries grâce au processus amitotique ; sinon il me semble évident qu'elles disparaîtraient, dégénéreraient avant les autres. L'intervention du processus nucléaire de réaction a donc été efficace.

Ainsi donc l'amitose qui donne naissance aux noyaux géminés n'est pas pour moi une multiplication cellulaire avortée, limitée au noyau, mais seulement une modification d'organisation intérieure de la cellule due sans doute à des conditions de vie passagères ou permanentes spéciales. Je n'ai donc pas à envisager si les cellules qui pourraient provenir de cette amitose, au cas où le cytoplasme se diviserait à son tour, seraient ou non capables de se rediviser ensuite, et si cette amitose aurait ou non « sonné le glas de la cellule ». Mais quoique la cellule ou elle a lieu dégénère ultérieurement, je me refuse à considérer comme un phénomène dégénératif ce qui s'est passé dans son noyau : je tendrais bien plutôt à y voir une manifestation de la régénération de cette même cellule, puisque grâce à lui la cellule lésée peut guérir et continuer son évolution normale.

Si l'on se range à cette manière de voir, un fait que j'ai rapporté dans la première partie de ce tra-

vail demande à être interprété. J'ai exposé que, quand un noyau de la couche basale se divise amitotiquement, la cellule où il se trouve est expulsée du *stratum germinativum*. L'observation montre que ces deux phénomènes, amitose et expulsion, sont

Diverses phases de l'expulsion des noyaux géminés de la couche basale du *stratum germinativum*.
Le chorion n'a pas été figuré au dessous de la ligne figurant la membrane basale.

généralement concomitants, à tel point qu'il est *extrêmement rare* de voir un noyau en voie d'amitose exactement au même niveau que les noyaux de la première assise de cellules épithéliales. Le plus souvent, il est un peu au-dessus ; et la cellule, quoique faisant partie de cette assise, n'est pas en con-

tact avec la membrane basale par une large partie de sa surface, comme c'est la règle pour de tels éléments, mais par un pédicule souvent peu large. Il est donc impossible de constater *de visu* autre chose que la contemporanéité de ces deux phénomènes ? Qu'en faut-il donc penser ?

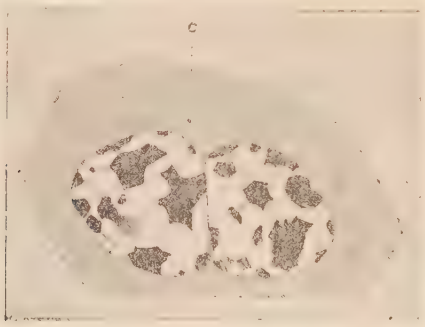


Fig. 44
Centrosome (*c*) d'une cellule à noyaux géminés

Cela ne prouve pas, à mon avis, que toute cellule où se produit une division directe du noyau est incapable de se rediviser ultérieurement, constitue par suite une quantité inactive, une chose inutile et encombrante, n'ayant plus sa raison d'être dans le *stratum germinativum,* et devant par suite être expulsée de la place qu'elle n'est plus digne d'occuper parmi les éléments dont le rôle principal est de se diviser sans cesse ; je considère que le fait doit être interprété d'une façon absolument opposée, et *que ce n'est pas parce que son noyau s'est divisé amitotiquement que la cellule est expulsée, mais bien*

parce qu'elle est expulsée que son noyau se divise amitotiquement : les conditions de nutrition changent, et la cellule manifeste sa résistance aux conditions ambiantes moins favorables par cette multiplication de sa surface nucléaire. Et de la sorte, ce fait, contraire en apparence à l'explication que je proposais plus haut du processus amitotique qui nous occupe, me semble bien plutôt plaider en sa faveur.

Telles sont les principales considérations qui me sont suggérées par l'amitose nucléaire des cellules épithéliales, et la formation des systèmes des noyaux géminés. Mais il peut être très intéressant de chercher en quoi ces faits sont susceptibles d'apporter quelque éclaircissement dans les questions d'ordre cytologique beaucoup plus général qu'ils soulèvent ; c'est ce qui fera l'objet du prochain chapitre.

CHAPITRE III

APPLICATION DES CONSIDÉRATIONS ET DES FAITS PRÉCÉDENTS AU PROBLÈME DE LA SIGNIFICATION DE L'AMITOSE

La première chose qui me semble rigoureusement indispensable est, quand on veut résoudre un problème, de commencer par définir les termes de son énoncé. Or, la définition de l'amitose n'est rien moins que précise, et les différents auteurs ont réuni sous ce mot bien des phénomènes qui n'ont évidemment pas la même valeur.

Flemming (1891) définissait l'amitose « *diejenige Form, bei welcher eine Spindelbildung, eine Bildung von regelmæssig geformten Chromosomen und eine Umlagerung dieser letzteren in bestimmter Form und Reihenfolge fehlt* (p. 136) et His (1900), malgré les perfectionnements apportés dans la technique cytologique depuis l'époque où écrivait Flemming, revient en somme à cette définition, quand il remarque que l'amitose se caractérise surtout par des caractères négatifs.

Or de tels signes n'ont pas une valeur objective bien considérable ; de ce que nous ne voyons ni

fuseau, ni aster, devons-nous conclure que rien de semblable n'existe ? Nos moyens d'investigations, qui se perfectionnent incessamment, ne peuvent-ils nous permettre de supposer qu'un jour on pourra trouver dans la division directe des équivalents des formations achromatiques de la mitose ?

D'autre part, les signes positifs que l'on a également invoqués sont aussi précaires : c'est par exemple l'étranglement, la forme en biscuit du noyau ; mais nous savons combien de tels phénomènes peuvent être perturbés par des conditions multiples, telles que la rigidité des parois cellulaires ou les petites dimensions de l'élément dans lequel le noyau est forcé d'évoluer. D'autre part, il peut également exister des différences profondes dans le type d'un même processus de séparation des noyaux-fils ; c'est ainsi que la formation des noyaux annulaires, les cloisons de refend des cellules de Sertoli ne ressemblent guère à l'étranglement typique.

Les modifications de la matière chromatique nous donneront-elles un caractère plus constant, et nous permettront-elles de définir l'amitose ? Non plus, car nous savons que dans bien des cas la chromatine ne semble subir aucune modification ; et quand elle en présente, celles-ci sont extrêmement variables : tantôt elle s'agglomère au centre du noyau de part et d'autre du plan de clivage, après une sorte de pulvérisation, tantôt elle augmente, puis disparaît par diffusion dans le karyoplasme, etc. Le nucléole, lui non plus, ne saurait nous fournir un critérium de l'ami-

tose ; car, si fréquemment il se divise avant que le noyau ne commence à se scinder en deux, il y a bien des cas où il ne le fait point, et où il peut alors soit passer dans un des noyaux-fils pendant qu'un autre apparaît de toutes pièces dans l'autre noyau-jumeau, soit simplement disparaître sans laisser de traces.

Quant au centrosome, s'il est constant dans la division indirecte, il l'est beaucoup moins dans l'amitose, où certains auteurs lui ont fait jouer un rôle prépondérant, mais où d'autres n'ont jamais pu constater sa présence.

Ainsi donc, aucun des caractères précédents n'est suffisamment constant pour nous permettre une définition exacte, juste dans tous les cas du processus de la division directe. Il faut donc chercher ailleurs ce critérium, et, à considérer toutes les formes qui ont été décrites de l'amitose, un fait me semble dominer tous les autres : c'est qu'à aucun moment la membrane nucléaire ne disparaît.

J'ai déjà dit plus haut que je ne croyais que médiocrement à l'existence d'une membrane nucléaire formée d'une substance spéciale (*amphipyrénine* de Schwaz, ou autre) ayant une individualité propre ; il est donc bien évident que je ne fais pas de la persistance de cette membrane un caractère en quelque sorte chimique, mais un caractère morphologique qu'on peut interpréter.

Quelle que soit l'explication que l'on admette pour imaginer le mécanisme de la karyokinèse, un fait m'a toujours frappé : c'est que la substance nucléaire

et la substance cytoplasmique, à un certain moment, sont presque complètement confondues, intimement mélangées, puisque seuls les chromosomes restent morphologiquement distincts au milieu de la cellule remplie d'une masse où l'on ne peut reconnaître ce qui vient du cytoplasme et du karyoplasme. C'est ce qu'on exprime en disant que la membrane nucléaire a disparu, ou si l'on croit, comme moi, qu'une telle membrane n'a pas d'existence propre, mais doit être plutôt considérée comme la ligne de séparation de deux colloïdes non miscibles, on énonce que les deux colloïdes sont devenus identiques, miscibles, et partant qu'il n'y a plus de démarcation entre eux.

Dans l'amitose, au contraire, toujours la membrane persiste ; ce qu'on peut également traduire dans la formule suivante : jamais le colloïde nucléaire ne se mélange au colloïde cytoplasmique ; ils restent distincts, immiscibles, et conservent leurs caractères particuliers ; que ceux-ci d'ailleurs soient déterminés par une teneur en eau, une concentration moléculaire, une composition chimique spéciale, ou toute autre chose, peu importe ; et ce fait présente une constance remarquable, quel que soit le mode d'amitose considéré. Si l'on admet, comme je fais avec un certain nombre d'auteurs, que la karyokinèse est déterminée par des modifications dans les échanges nutritifs de cellule, il faut que ces modifications perturbent profondément l'élément tout entier, puisque le complexe nucléaire se trouve presque anéanti, et que sa substance, perdant son

individualité, se mélange au cytoplasme ambiant : à part les chromosomes, qui semblent formés de la substance la plus considérablement différenciée chimiquement. Au contraire, dans l'amitose, jamais les modifications métaboliques ne vont aussi loin ; ou en tous cas, leur action est plus lente et moins brutale ; le noyau a en quelque sorte le temps de s'adapter aux nouvelles conditions auxquelles il se trouve soumis, sans jamais perdre ses caractères propres et son autonomie.

Me basant sur ce caractère dont, je le répète, l'importance n'a pas jusqu'ici été mise en valeur autant qu'elle le méritait, je proposerai la définition suivante de l'amitose qui a sur celles antérieurement données l'avantage d'être à la fois plus générale et plus précise :

L'amitose est la division du noyau par un processus tel que la membrane nucléaire ne disparaît à aucun moment, c'est-à-dire tel que l'individualité des substances nucléaires n'est jamais lésée, et que ces dernières continuent à constituer un complexe morphologiquement autonome au sein du cytoplasme. Corrélativement, le cytoplasme n'est pas le siège de phénomènes se manifestant par la formation de figures achromatiques.

Cette définition ne fait aucune part aux perturbations qu'on peut observer dans la substance chromatique. C'est, qu'en effet, je ne les crois pas absolument inhérentes à la division directe, et je reviendrai plus loin sur la signification que je leur attribue.

Mais, dira-t-on, une telle définition englobe un grand nombre de phénomènes très différents. Je ne le nie pas ; bien plus je considère que c'est un de ses avantages. C'est qu'en effet, en regard de la karyokinèse, dont le processus spécial (mais bien plus sujet à variations d'ailleurs qu'on ne l'admettait primitivement) a fait dès sa découverte un type à part, la *mitose*, on range dans le groupe vague et non défini de l'*amitose* toutes sortes de multiplications nucléaires qui n'ont pour caractère commun que de n'être pas des karyokinèses ; et c'est pour avoir méconnu l'imprécision de ce terme que des auteurs de bonne foi et de grande valeur, et qui ont sans doute également raison quand ils parlent des objets particuliers qu'ils ont étudiés et ne généralisent pas prématurément leurs conclusions, discutent à perte de vue et sans résultats, depuis trente années, sur la valeur biologique de l'amitose. Ils oublient que ce terme ne désigne pas une entité, mais constitue seulement un mot générique, un tiroir de rebut dans lequel on range tout ce qui n'est pas classé. Or il vaut bien mieux s'en apercevoir une fois pour toutes et déclarer qu'il n'y a pas *un* mode de division spécial qu'on appelle l'amitose, mais *des* modes nombreux de division groupés sous ce vocable, et qui sont loin de présenter la même valeur ; ce qui se comprend facilement quand on réfléchit qu'ils sont extrêmement différents les uns des autres.

Telle est, selon moi, une des causes de la stérilité des multiples controverses auxquelles a donné lieu

ce sujet : il n'y a pas un type d'amitose, il y en a beaucoup ; et sans doute, si des processus, qui, morphologiquement, avec nos moyens d'investigation encore très imparfaits, nous semblent semblables, n'ont manifestement pas la même valeur, cela tient à la différence des échanges chimiques qui se sont produits dans les deux cas : différences que nous ne savons pas apprécier à l'aide de nos réactifs.

Une autre des raisons pour lesquelles également la question de l'amitose n'a pas gagné plus de terrain, c'est qu'on l'a trop considérée jusqu'ici comme un fait, une donnée de la nature qu'il n'y a qu'à admettre, et dont on n'a qu'à tirer les conséquences ultérieures ; et qu'on ne s'est pas assez préoccupé de savoir si elle-même n'est pas l'expression de l'action de causes d'une origine beaucoup plus générale. En d'autres termes on a trop regardé jusqu'ici la division du noyau comme le fait primordial, résultant d'une sorte de *spontanéité cellulaire*, alors qu'au contraire je crois qu'il n'est que le résultat de l'action, sur la cellule où elle prend naissance, de causes encore indéterminées. L'amitose n'est pas un *moyen* de division, pas plus d'ailleurs que la karyokinèse ; elle n'a pas un *but* : former plusieurs noyaux. C'est une série de phénomènes déterminés par les échanges de la cellule et dont le *résultat* est la division. Et peut être des amitoses plus ou moins semblables résultent-elles de causes très différentes, soit en qualité soit en quantité ; de telle sorte qu'il n'y aurait rien de surprenant que de ces processus découlent

des conséquentes différentes, correspondant aux causes primordiales différentes qui ont produit l'amitose, et non à cette dernière, sorte d'épiphénomène qui ne se présente peut-être à nous, dans certains cas, avec un aspect morphologiquement constant, que par une sorte de convergence.

C'est un fait digne de remarque, que la plupart des auteurs qui ont tenté d'expliquer le phénomène amitotique en recherchent, consciemment ou inconsciemment, la raison dans le but, non dans la cause. C'est ainsi que Fenzel émet l'hypothèse que peut-être il faut chercher la signification physiologique de ce processus dans ce fait qu'il constitue un mode de division *plus rapide* que la karyokinèse. Il remarque bien qu'il y a accroissement de volume du noyau en amitose, ce qui semble indiquer intussusception de substances cytoplasmatiques, mais pour lui ce fait est un détail de l'évolution du processus, et non sa cause.

Selon Balbiani et Henneguy, il semble que dans un *but de rapidité*, la cellule prend le mode de reproduction amitotique pour revenir ultérieurement à la karyokinèse, plus longue et plus compliquée, quand elle en aura le temps. Henry voit dans le bourgeonnement nucléaire et les amitoses qui s'y rattachent par toutes les formes de passage, une sorte d'émission de matière chromatique expulsée par le noyau parce qu'il en est trop riche, c'est-à-dire *pour* s'en débarrasser. Vom Rath considère la division directe comme s'effectuant seulement dans les endroits où

les cellules n'ont qu'un rôle passager, c'est-à-dire qu'il fait, lui aussi, intervenir l'avenir dans le déterminisme du présent. Flemming y voit un processus *destiné* à augmenter le nombre des noyaux.

Beaucoup plus rares sont les auteurs qui recherchent la signification de l'amitose dans un phénomène antérieur qui le cause. Schimkevitch le considère bien comme résultant d'une augmentation des échanges nutritifs quand la cellule est située dans des conditions défavorables, mais il n'insiste pas beaucoup sur ce point de vue. Werner y voit une mitose transformée par suite d'une lésion diffuse du cytoplasme entraînant une concentration anormale de la chromatine ; et c'est de cette dernière cause que résulteraient les aspects observés et la façon spéciale dont le noyau se conduit alors. Fuest propose deux hypothèses pour expliquer la production de l'amitose : « ou bien elle provient de ce que la tendance à la division se fait sentir si soudainement et avec une telle force qu'il ne reste pas à la cellule assez de temps pour faire cette sorte de long détour que constitue la mitose, ou bien il faut considérer l'amitose comme une fonction de suppléance (*vicariirende Function*) comme le suggère Galeotti, fonction entre en jeu parce que la mitose normale est devenue impossible à la suite de lésions du protoplasme ». C'est à cette seconde hypothèse qu'il se rattache.

Enfin Child (1907) dans un article récent, développe une suite de considérations du plus haut inté-

rêt, et que, en raison de leur importance, je crois utile d'exposer avec quelques détails, d'autant que ma conception personnelle de l'amitose se rapproche de la sienne par bien des points.

Child fait d'abord remarquer que ce qui différencie essentiellement l'amitose de la mitose, c'est que cette dernière est un processus cyclique, puisque parti d'une structure, le noyau y revient par des phénomènes inverses de ceux qui l'en ont de plus en plus écarté. Au contraire, l'amitose est essentiellement progressive ou « orthodromique », et paraît liée à la production continue de nouveau matériel nucléaire. Quoiqu'on ne puisse, dans l'état actuel de nos connaissances, ramener cette distinction apparente à des phénomènes physico-chimiques, il semble que la mitose soit caractérisée par un renversement périodique dans le sens des échanges métaboliques. Au contraire, si le processus orthodromique poussé jusqu'au bout amène à la destruction complète de substances originelles, il n'est pas étrange que la dégénération suive fréquemment l'amitose. L'avenir montrera jusqu'à quel point l'amitose est associée à *certains* processus orthodromiques et non à *tous*.

Cette hypothèse explique la fréquence de l'amitose dans les régions de croissance rapide. Quand on en rencontre des figures dans des endroits où la croissance n'a rien que de très ordinaire, Child pense que ces cas peuvent s'expliquer néanmoins par la disette de matériel nutritif ; car le caractère de l'ac-

tivité cellulaire nucléaire n'est pas forcément déterminé par l'apport de matériel nutritif assimilable. Il peut y avoir des régions où le besoin de telles substances est plus grand que l'apport, quelque grand que soit celui-ci ; de telle sorte qu'il existe une sorte *d'inanition cellulaire* (*hunger*) et que l'équilibre n'est jamais atteint. L'amitose, liée à un processus orthodromique, serait caractéristique d'un tel état, alors qu'au contraire, quand l'apport est égal à la consommation ou plus grand qu'elle, il s'effectue des échanges dans les deux sens suivant un certain rythme qui se manifesterait à nous par le processus cyclique de la karyokinèse (p. 287-292).

Cette conception que Child ne nous présente avec juste raison que comme une hypothèse, me paraît des plus intéressantes, mais susceptible de certaines critiques. Le caractère orthodromique de l'amitose, d'abord, ne me paraît pas toujours constant ; il est exact, sans doute, dans la majorité des cas ; mais j'ai montré, et nous savons qu'il peut exister des amitoses pendant lesquelles s'effectuent des modifications nucléaires cycliques, elles aussi, quoique très différentes de celles observées dans la karyokinèse. Néanmoins ce caractère est, comme le remarque Child, des plus importants à établir ; et le rapport des phénomènes métaboliques avec la division, et le caractère orthodromique ou cyclique du processus suivant que les échanges continuent à se faire progressivement ou que leur sens se renverse, me sem-

ble une considération susceptible d'expliquer bon nombre de phénomènes encore énigmatiques.

Mais, si je suis encore de l'avis de Child, quand il pense que tous les processus orthodromiques ne se traduisent sans doute pas par l'amitose, je ne saurais admettre sans restriction sa conception de l'inanition cellulaire comme cause déterminante de l'amitose; car l'inanition très marquée, comme celle que je rapportais plus haut des cellules à l'état de mort lente, devrait infailliblement se traduire par l'amitose nucléaire, ce qui, nous le savons, n'est pas le cas. Ce terme d'inanition « *hunger* » me semble trop général, et comme Child lui-même ne paraît pas très éloigné de l'envisager (1), je pense, pour ma part, qu'il faut la restreindre à certaines substances; de telle sorte qu'on pourrait la concevoir comme une perturbation (qualitative ou quantitative) dans une partie des échanges, plutôt que comme une inanition totale.

Si j'ai exposé avec quelques détails cette conception de l'amitose que Child a formulée l'an dernier, c'est qu'elle se rapproche beaucoup de celle que j'étais arrivé à m'en faire à la suite de mes propres recherches, et qu'elle ne l'a que peu modifiée. Voici pour ma part comment j'interprète les processus amitotiques.

Je considère les processus de division nucléaire ou

1. « Im short, I am inclined to believe that amitosis is associated with conditions where the demand for material, *or perhaps for certain substances* exceeds the supply » (p. 292).

cellulaires, quels qu'ils soient, comme résultant de perturbations, sans attribuer un sens défavorable à ce terme, dans le métabolisme de la cellule, sans d'ailleurs nier que ces perturbations puissent avoir deux origines différentes, soit qu'elles viennent d'une modification spontanée du milieu ambiant (c'est-à-dire tenant à une cause extérieure à l'élément histique considéré), soit qu'elles aient leur origine dans un état spécial, nouveau, du protoplasme, état qui en fait varier certaines propriétés (telles que les capacités d'absorption et d'assimilation pour toutes ou certaines substances) et qui peut avoir sa cause soit dans les agents extérieurs soit dans le fonctionnement antérieur du protoplasme lui-même (par exemple par suite de l'accumulation ou de la destruction de certains produits résultant de la vie même de la cellule).

Quoi qu'il en soit, le métabolisme cellulaire est perturbé, les échanges sont modifiés ; la cellule entre dans un état de crise, qui se manifeste par une réaction du noyau ; et cette réaction peut s'effectuer suivant deux modes de division : la mitose ou l'amitose. Si la perturbation est brusque et considérable, le cytoplasme a sa composition subitement modifiée, les échanges entre lui et le noyau se font d'une façon brutale, entraînant la disparition de la plupart des éléments de ce dernier, au moins au point de vue morphologique. C'est le début de la karyokinèse. Mais si au contraire les modifications sont lentes, les transitions ménagées, le noyau tout en réagis-

sant conserve son autonomie morphologique, sa composition spéciale différente de celle du cytoplasme ; il reste au sein de celui-ci comme un individu dont la personnalité est marquée par l'apparence d'une membrane nucléaire, et sa réaction se fait sous la forme de l'amitose.

Jusqu'ici je n'ai pas fait intervenir le sens des échanges entre la cellule et le milieu, et par suite ceux qui s'effectuent dans l'intérieur même de la cellule. Mais ce sens a une grande importance ; s'il reste toujours le même on a affaire à un processus orthodromique, au lieu que s'il se renverse, au bout d'un certain temps nous verrons se produire un phénomène cyclique. Dans l'immense majorité des cas, les échanges qui donnent lieu à la karyokinèse s'inversent et celle-ci constitue un phénomène cyclique. Pourtant nous pouvons concevoir *a priori* qu'ils ne s'inversent pas et sans doute c'est à un processus orthodromique de ce genre qu'il faut rattacher certaines formes anormales de la karyokinèse obtenues par exemple sous l'influence de conditions expérimentales telles que dans les expériences de Demoor, R. et O. Hertwig, etc.

De même, les échanges qui ont donné naissance à l'amitose peuvent se continuer toujours dans le même sens : on est alors en présence de l'amitose orthodromique telle que Child la considère. Mais il se peut qu'ils changent de direction au bout d'un certain temps et c'est à de telles variations dans le métabolisme cellulaire que seraient vus des processus d'a-

mitoses cycliques telle que celles qui s'accompagnent de modifications chromatiques d'abord progressives, puis régressives, et que j'ai signalées plus haut.

Ainsi donc, ma conception diffère de celle de Child parce que, au lieu que comme pour lui le karyokinèse soit toujours liée à un processus cyclique l'amitose à un processus orthodromique, pour moi ce n'est pas là qu'il faut aller chercher le déterminisme du genre de division mais dans le mode dont s'effectuent les échanges et pour chaque type de division je crois qu'il peut y avoir des processus cycliques et d'autres orthodromiques.

D'un autre côté je ne puis, comme Child, considérer que les modifications dans le métabolisme de la cellule qui donnent naissance à l'amitose soient essentiellement une inanition cellulaire même partielle (c'est-à-dire vis-à-vis de certaines substances seulement). Il est vrai que, le plus souvent, l'amitose semble concomitante d'un certain état d'inanition ; mais j'estime qu'il faut également accorder une large part à l'auto-intoxication cellulaire provenant de ce que, quand les échanges sont moins actifs, les déchets de son activité se trouvent insuffisamment drainés.

Quant à ce qui concerne les formes de passage entre l'amitose et la karyokinèse, je me range absolument à l'opinion de Child pour lequel l'absence de telles figures dans certains objets d'étude, tels que le sien et le nôtre ne doit pas nous surprendre, puisque ces deux modes de division sont l'expression de deux processus différents (nous convergeons donc

tous deux en cette conclusion, quoique nous différions profondément quant à notre conception de ces processus) qui ne sont pas nécessairement réunis par des formes intermédiaires. Mais il est possible que ces processus se passent simultanément en divers points d'une même cellule et l'on peut *a priori* concevoir qu'il puisse exister des processus nucléaires mixtes constituant des formes de passage telles que celles décrites par certains auteurs.

En somme, voici comment je pense que se trouve déterminé le processus de division amitotique : sous l'influence de variations métaboliques amenant une perturbation dans les échanges, le cytoplasme se trouve vraisemblablement dans un état de crise, de souffrance qui sans doute provient d'une sorte d'inanition vis-à-vis de certaines substances ou d'une intoxication par des déchets fonctionnels insuffisamment éliminés. Le noyau manifeste alors son activité et son rôle régulateur de l'assimilation par une réaction qui se traduit par l'augmentation de sa surface d'action sur le cytoplasme, c'est-à-dire par son accroissement de volume et le plissement de sa membrane d'enveloppe.

Si maintenant les échanges continuent à s'effectuer dans les mêmes sens, les modifications chromatiques qui ont pu se produire au moment de la mise en jeu de l'activité nucléaire restent dans le *statu quo* ou s'exagèrent ; on a affaire à un processus ortho-

dromique et c'est le cas d'un grand nombre d'amitoses.

Mais si, au contraire, par suite de l'apport énergétique nouveau, d'origine nucléaire, les échanges se ralentissent puis finissent par changer de sens (quel qu'ait été leur sens primitif d'ailleurs) les modifications chromatiques après une période d'état entrent en régression en suivant une voie inverse et le noyau reprend sa structure primitive. Quant au processus du cloisonnement nucléaire, déterminé par les modifications dans les échanges et non par leur sens, il finit de s'effectuer jusqu'à ce que la surface d'action du noyau lui permette une influence suffisamment grande sur le cytoplasme pour amener à nouveau l'état d'équilibre métabolique.

Enfin en ce qui concerne la division ultérieure du cytoplasme amenant la formation de nouvelles cellules autonomes, elle constitue un phénomène secondaire ne dépendant vraisemblablement pas des mêmes causes que la division nucléaire, puisque, selon les cas, division nucléaire et division cellulaire peuvent être associées ou s'effectuer indépendamment l'une de l'autre. Nous n'avons donc pas à l'envisager pour le moment.

On comprend par ce qui précède que l'amitose ne doive pas forcément avoir dans tous les cas même signification et même valeur : celles-ci dépendent uniquement du processus métabolique initial. En effet, comme le remarque Child, les phénomènes morphologiques ne sont pas forcément parallèles

aux phénomènes physico-chimiques et il est non seulement possible, mais bien probable, que les figures que nous observons peuvent correspondre à des échanges qualitatifs très différents. Si donc la réaction nucléaire a été insuffisante à ramener l'état d'équilibre dans les échanges de la cellule (soit dans les échanges totaux, soit dans les échanges partiels) ceux-ci continuent à s'effectuer d'une façon anormale, la cellule vit sur ses réserves et finit par les épuiser, dans ce cas à l'amitose succède la dégénération. Mais il faut remarquer qu'ici, comme dans bien des cas, l'adage *post hoc ergo propter hoc* est faux : ce n'est pas *parce que* l'amitose s'y est produite que la cellule dégénère, mais *malgré* l'amitose qui a été insuffisante à ramener l'équilibre nutritif dans la cellule.

Si, au contraire, sous l'influence du processus nucléaire, le métabolisme de la cellule redevient normal, il n'y a aucune raison pour que la cellule dégénère et je la crois capable de poursuivre son évolution de la même façon qu'un individu retrouve son activité première après une maladie surmontée victorieusement.

Telles sont les considérations que m'ont suggérées tout ce qui à ma connaissance a été décrit par les auteurs qui se sont occupés de cette question avant moi et tout ce que j'ai eu l'occasion d'étudier moi-même, tant chez les vertébrés que chez les invertébrés. En faisant l'application de ces notions à l'amitose qui donne naissance aux noyaux géminés on voit que son processus ne doit pas avoir toujours la même

valeur. Quand elle s'accompagne de modifications chromatiques cycliques je pense qu'elle doit donner naissance à des cellules viables et non vouées par ce processus amitotique à une dégénérescence prochaine. Il est en effet de fait qu'elles ne dégénèrent ni plus ni moins que leurs congénères où un processus analogue ne s'est pas produit et qui ne comptent dans leurs antécédents que des divisions caryokinétiques. De plus j'estime que rien ne les empêcherait de se diviser ultérieurement par caryokinèse et que si elles ne le font pas c'est exactement pour la même raison que leurs congénères uninucléés : les conditions de nutrition étant de plus en plus défavorables au fur et à mesure que les éléments s'élèvent au-dessus de la couche basale.

Quand l'amitose s'effectue sans modifications cycliques nous avons affaire à un processus orthodromique et alors je pense avec Child que si ces cellules poussent à fond ce processus elles épuisent leur substance primitive et sont vouées à une mort prochaine ; mais cela, non à cause de l'amitose antérieure mais en raison de toutes les modifications nutritives qui ont perturbé la cellule, déterminé elles-mêmes la production de l'amitose, et qui poursuivent leur action néfaste ; car avec Verworn je considère qu'un noyau scindé en deux spontanément n'est pas en plus fâcheuses conditions *ipso facto* que celui qui a été coupé de la même façon au cours d'une expérience ; dans ce dernier cas il peut se régénérer et reprendre ses propriétés premières. Pourquoi n'en serait-il pas

de même dans le premier cas, à moins précisément que les causes nuisibles à la cellule ne continuent leur action défavorable sur celle-ci ?

La valeur de l'amitose dépend donc uniquement des causes qui l'ont produite et non du processus lui-même. Quand malgré lui l'équilibre métabolique ne se rétablit pas, la cellule dégénère après une période agonique plus ou moins longue, où elle achève de se cachectiser. Quant, au contraire, l'intervention nucléaire amitotique augmentant la surface d'action du noyau a été efficace, la vitalité de la cellule se trouve reconstituée *ad integrum*.

Par un phénomène inverse de celui qui avait déterminé l'amitose, le cytoplasme, pourvu maintenant de deux noyaux dont la masse et la surface sont plus considérables que celles du noyau primitif, doué en conséquence d'un pouvoir assimilateur beaucoup plus grand que primitivement, augmente lui-même sa surface d'échange avec le milieu ambiant par scission et rétablit ainsi le rapport primitif entre cette surface (dont les échanges avec l'extérieur sont étroitement fonction en quantité) et l'activité élaboratrice du noyau qui règle l'utilisation qualitative des matériaux absorbés.

Et si, ultérieurement, les cellules-filles ainsi formées se trouvent amenées à un état de crise hypermétabolique telle que celle qui détermine habituellement la karyokinèse, rien ne les empêchera de se diviser mitotiquement en donnant des cellules aussi viables que celles qui n'ont dans leur lignée ancestrale que des divisions indirectes.

CONCLUSIONS

1° Il existe dans les épithéliums stratifiés des mammifères en général, mais beaucoup plus particulièrement chez certains rongeurs, des cellules qui contiennent, au lieu d'un seul noyau, des systèmes noyaux évoluant d'une façon parallèle et provenant d'une amitose qui n'est jamais suivie de division cytoplasmique ; ce sont des *noyaux géminés ;*

2° L'amitose qui leur donne naissance s'effectue dans les assises les plus basales du *stratum germinativum ;* elle est caractérisée par la formation d'une cloison de refend qui provient d'un sillon d'étranglement affectant la membrane nucléaire lequel s'enfonce de plus en plus et finit par séparer les deux moitiés du noyau primitif. Il est fréquent, mais non sans doute absolument constant, de voir simultanément s'effectuer des modifications chromatiques, d'abord progressives, qui déterminent la production d'une structure périkaryochromatique, puis régressives qui ramènent dans chaque noyau la structure primitive.

3° Le centrosome est extrêmement difficile à met-

tre en évidence d'une façon irréfutable. Sa position ne semble pas rigoureusement déterminée pendant l'amitose ; toutefois, le plus souvent, on le trouve au voisinage immédiat du sillon d'étranglement.

5° Les noyaux géminés ainsi formés ne se redivisent jamais par voie mitotique ; ils peuvent le faire par voie amitotique et donnent ainsi naissance à des systèmes pluri-géminés.

6° La répartition des noyaux géminés est très variable selon les animaux, pour un même animal selon les organes, et pour un même organe suivant l'âge. Ils apparaissent pendant la vie intra-utérine et persistent toute la vie. La proportion des cellules à noyaux géminés peut, dans certains cas, atteindre jusqu'à 32 o/o du nombre total des cellules ;

7° Il m'a été impossible de rattacher la production des noyaux géminés à des conditions biologiques déterminées ;

8° La valeur du complexe nucléaire ainsi formé est exactement celle d'un noyau unique évoluant en parties séparées ;

9° La considération des processus amitotiques les plus variés observés soit par moi-même, soit par les auteurs qui se sont occupés antérieurement de cette question m'ayant convaincu que le seul fait constant de l'amitose est la persistance de la membrane nucléaire, je propose de ce phénomène la définition suivante :

L'amitose est la division du noyau par un processus tel que l'individualité des substances nucléaires

n'est jamais lésée et qu'elles continuent à constituer un complexe morphologiquement autonome au cytoplasme. Corrélativement, le cytoplasme n'est pas le siège de phénomènes se manifestant par la formation de figures achromatiques.

10° Le processus de division amitotique est, pour moi, déterminé par un état de crise du cytoplasme, provenant vraisemblablement d'un hypométabolisme, lequel entraîne, soit une inanition vis-à-vis de certaines substances, soit une intoxication par des déchets insuffisamment éliminés. Si les échanges qui s'effectuent dans ces conditions entre le noyau et le cytoplasme sont lents, progressifs, modérés, la réaction nucléaire se traduit par une augmentation de sa surface et le plissement de sa membrane allant jusqu'à la scission du noyau en deux parties parfaitement séparées. Des phénomènes purement physiques sont susceptibles d'éclaircir le mécanisme de ce processus. Corrélativement, il peut se faire des modifications chromatiques, dues à des variations dans le chimisme du noyau.

Quand les échanges, malgré la réaction nucléaire, continuent à s'effectuer dans le même sens (processus orthodromique), la cellule s'épuise et dégénère malgré l'amitose, non à cause d'elle. Si au contraire l'intervention nucléaire a été efficace et rétablit l'équilibre métabolique, les échanges peuvent changer de sens. De tels phénomènes cycliques s'accompagnent de modifications chromatiques inverses de

celles qui s'étaient produites pendant la première phase de ce processus.

La valeur de l'amitose dépend donc uniquement des causes qui l'ont produite. Le processus peut être suivi d'une *restitutio ad integrum* de la cellule ; mais il n'est en soi ni dégénératif, ni régénératif.

Vu : le Président de la thèse,
A. PRENANT

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur
L. LIARD

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Quoique ayant apporté le plus grand soin à l'étude bibliographique de la question qui fait l'objet du présent travail, je suis persuadé que la liste des ouvrages que j'ai lus est loin de représenter tout ce qui a paru à ce sujet.

Le lecteur trouvera dans la liste suivante les titres de tous les mémoires dont j'ai pris connaissance; la plupart ont été lu par moi *in extenso ;* quelques-uns, que je n'ai connus que de seconde main, ou par analyse, sont marqués d'un *

Enfin désireux de simplifier les recherches bibliographiques à ceux qui s'occuperont ultérieurement de ce sujet, j'ai ajouté à cette liste les titres d'un certain nombre de mémoires, dont il m'a été impossible de prendre connaissance personnellement, pour des raisons purement matérielles. Ces titres sont précédés d'une †.

Le lecteur remarquera que la liste ci-dessous ne contient pas les titres de tous les mémoires antérieurs à 1876 : il trouvera les indications bibliographiques complémentaires antérieures à cette époque dans :

Flemming (1891) — Ueber Zelltheilung. *Verh. d. anat. Ges. München*, p. 138.

Henneguy (1896). — La Cellule. *Paris*, p. 392.

1841

Remak. — Ueber die Entstehung der Blutkœrperchen. *Medic. Zeitsch. herausgeg. v. dem. Ver. f. Heilk. in Preussen*, 1841.

1870

* Klein. — Ueber Theilung farbloser Blutkœrperchen. *Centralbl. f. med. Wiss.*, 1870.

Stricker. — Ueber Zelltheilung in entzündeten Geweben. *Stud. aus d. Instit. f. exp. Path. Wien*, I.

1871

Stricker. — Handbuch der Lehre von den Geweben des Menschen und der Tiere.

1875

Ranvier. — Recherches sur les éléments du sang. *Trav. Lab. Histologie.*

Schultze. — Rhizopodenstudien. *Arch. f. mikr Anat.*, XI.

1876

E. van Beneden. — Recherches sur les Dicyémides. *Bull. Acad. Roy. Bruxelles*, XLII.

1879

Flemming. — Ueber das Verhalten des Kerns bei Zelltheilung. und die Bedeutung mehrkerniger Zellen. *Arch. f. path. Anat. Phys, Med.*, LXXVII.

* Klein. — Observations on the glandular epithelium and Division of nuclei in the Skin of Newt. *Quart. Journ., of microsc. Sc.*, XIX.

1882

Flemming. — Zellsubstanz, Kern und Zelltheilung. *Leipsig.*

*Geddes. — Sur la nature et sur les fonctions des cellules jaunes des Radiolaires et des Cœlentérés. *Arch. zool. exp.*, X.

* Arnold. — Beobachtungen uber Kerne und Kerntheilungen in den Zellen des Knochenmarks. *Arch. f. path. Anat. Phys. u. Med.*, XCIII.

1884

* Arnold — Ueber Kern-und Zelltheilung bei acuter Hyperplasie der Lymphdrüsen und der Milz. *Arch. f. path. Anat. Phys. u. Med.*, XCV.

— Weitere Beobachtungen über die Theilungsvorgænge an den Knochenmarkzellen und weissen Blutkœrpern. *Arch. f. path. Anat. Phys. u. Med.*, XCVII.

— Ueber Kerntheilung und vielkernige Zellen. *Arch. f. path. Anat. Phys. u. Med.*, XCVIII.

* Beltzow. — Zur Regeneration des Epithels der Harnblase. *Arch. f. path. Anat. Phys. u. Med.*, XCVII.

Carnoy. — Cytodiérèse chez les arthropodes. *Cellule*, I.

1885

Blochmann. — Ueber direkte Kerntheilung in der embryonal Hülle der Skorpione. *Morphol. Jahrbuch.*, X.

Frenzel. — Ueber den Darmkanal der Crustaceen nebst Bemerkungen zur Epithelregeneration. *Arch. f. Mikr. Anat.*, XXV.

Kükenthal. — Ueber die lymphoïden Zellen der Anneliden, *Jen. Zeitsch. f. Naturw.*, XVIII.

* Loewit. — Ueber Neubildung und Zerfall weisser Blutkœrperchen. Ein Beitrag z. Lehre von der Leukæmie. *Sitzungsber. d. naturw. mathemat. Klasse der kais. Akad. der Wissenschaft (Wien)* XCII.

1886

* Aoyama. — Pathologische Mittheilungen. *Arch. f. path. Anat. Phys. u. Med.*, CVI.

Frenzel. — Einiges über den Mitteldarm der Insekten, sowie über Epithelregeneration. *Arch. f. mikr. Anat.*, XXVI.

Sèverin. — Untersuchungen über das Mundepithel bei Saügethiere, mit Bezug auf Verhornung, Regeneration, und Art der Nervenendigung. *Arch. f. mikr. Anat.*, XXVI et *thèse*.

Werner. — Ueber Teilungsvorgænge in den Riesenzellen des Knochenmarks. *Arch. f. path. anat. Phys. ù Med.*, CVI.

1887

* Arnold. — Ueber Teilungsvorgænge an den Wanderzellen ; ihre progressiven und regressiven Metamorphose. *Arch. f. mikr. Anat.*, XXX.

* Denys. — Le cytodiérèse des cellules géantes et des petites cellules incolores dans la moelle des os. *Anat. Anz.* et *Cellule*, II.

* Faussek. — Beitræge zur Histologie des Darmkanals der Insekten. *Zeitschr. f. wiss. Zool.*, XLV.

1888

* Arnold. — Weitere Mittheilungen über Kern-und Zellteilung in der Milz ; zugleich ein Beitrag zur Kenntniss der von der typischen Mitose abweichenden Kerntheilungsvorgænge. *Arch. f. mikr. Anat.*, XXXI.

* Demarbaix. — Division et dégénérescence des cellules géantes de la moelle des os. *Cellule*, V.

* Denys. — Quelques remarques à propos du dernier travail d'Arnold sur la fragmentation indirecte. *Cellule*, V.

* Schottlænder. — Ueber Kern-und Zellteilungsvorgænge in dem Endothel der entzündeten Hornhaut. *Arch. f. mikr. Anat.*, XXXI.

Waldeyer. — Ueber Karyokinese und ihre Beziehungen zu den Befruchtungsvorgængen. *Arch. f. mikr. Anat.*, XXXII.

1889

* Flemming. — Amitotische Kerntheilung im Blasenepithel des Salamanders. *Arch. f. mikr. Anat.*, XXXIV.

Korschelt. — Beitrag zur Morphologie und Physiologie des Zellkerns. *Zool. Jarbüch. Abt. f. Anat.*, IV.

* Masius. — De la genèse du Placenta du Lapin. *Arch. Biol.*, IX.

* Minot. — Uterus and Embryo, *I Rabbit, II Man. Journ. of Morphology, II, 1889, Boston, Mass.*

Platner. — Beitrag zur Kenntniss der Zelle und ihrer Teilungserscheinungen. *Arch. f. mikr. Anat.*, XXXIII.

* Rabl. — Ueber Zelltheilung. *Anat. Anz.*

* Verson. — La Spermatogenesi nel Bombyx Mori. *Pub. dell. R. Stazione Bacolog. Padova.*

1890

Balbiani. — Études sur le tube digestif du Cryptops. *Arch. zool. exp. et gén.* (2e s.), VIII.

Chun. — Ueber die Bedeutung der direkten Teilung. *Schrift der physical œkon Gesellsch. z. Kœnigberg.*, XXXI.

* Dogiel. — Zur Frage über das Epithel der Harnblase. *Arch. f. mikr. Anat.*, XXXV.

* Hamann. — Monographie der Acanthocephalen (Echynorrhynchen). *Ien. Zeitschr. f. Naturw* XXV.

* Hess. — Ueber Vermehrungs-und Zerfalls-vorgænge an den grossen Zellen in der acut hyperplastischen Milz der weissen Maus. *Beit. z. path. Anat. u. allg. Path.*, VIII.

Hoyer. — Ueber ein für des Studium der « direkten » Kerntheilung vorzüglich geeignetes Objekt. *Anat. Anz.*, I.

Nauwerck. — Ueber Regeneration quergestreiften Muskelgewebes nach Verletzungen. *Ver. f. wiss. Heilk. z. Kœnigsberg in Pr.* et *Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat.*

Vom Rath. — Ueber eine eigenartige polyzentrische Anordnung des Chromatins. *Zool. Anz.*

* Ruge. — Vorgænge an Eifollikel der Wirbeltiere. *Morphol. Jahrbuch*, XV.

* Strœbe. — Ueber Kerntheilung und Riesenzellenbildung in Geschwülsten und im Knochenmark. *Beitr. z. path. Anat. u. allg. Path.*, VII.

1891

Barfurth. — Zur Regeneration der Gewebe. *Arch. f. mikr. Anat.*, XXXVII.

† Eberth. — Kern-und Zelltheilung wæhrend Entzündung und Regeneration. *Festschr. f. Virchow*, II.

Flemming. — Uber Zelltheilung. *Verhandl. d. Anat. Gesellschaft*, V, *München.*

Frenzel. — Zur Beurtheilung der amitotischen (direkten) Kerntheilung. *Biol. Centralbl.*, XI.

— Die nukleolære Kernhalbierung, eine besondere Form der amitotischen Kerntheilung. *Biol. Centralbl.*, XI.

Gœppert. — Kerntheilung durch indirekte Fragmentirung in

der lymphatischen Randschicht der Salamandrinenleber. *Arch. f. mikr. Anat.*, XXXVII.

Loewit. — Ueber amitotische Kerntheilung. *Biol. Centralbl.*, XI.

— Neubildung und Beschaffenheit der weissen Blutkœrperchen. *Beitr. z. path. Anat. u. allg. Path.*, X.

Vom Rath. — Ueber die Bedeutung der amitotischen Kerntheilung im Hoden. *Zool. Anz.*

† Reinke. — Untersuchungen über das Verhältniss der von Arnold beschriebenen Kernformen zur Mitose und Amitose. *I. Dissert. Kiel.*

Verson. — Zur Beurtheilung der amitotischen Kerntheilung. *Biol. Centralblatt*, XI.

Verworn. — Die physiologische Bedeutung des Zellkerns. *Arch. f. die. ges. Phys.*, LI.

Ziegler et Vom Rath. — Die amitotische Kerntheilung bie den Arthropoden. *Biol. Centralbl.*, XI.

Ziegler. — Die biologische Bedeutung der amitotischen (direkten) Kerntheilung im Tierreich. *Biol. Centralblatt*, XI.

1892

Borrel. — De la division du noyau et de la division cellulaire dans les tumeurs épithéliales. *Journ. de l'Anat.*, XXVIII.

Drasch. — Ueber die Giftdrüsen des Salamanders. *Verh. anat. Ges.*, VI.

Johnson. — Amitosis in the embryonal envelopes of the Scorpion. *Bullet. Museum comp. Zool. at Harvard College*, XXII.

Von Kostanecki. — Ueber Kerntheilung bei Riesenzellen

nach Beobachtungen an den embryonalen Saügetierleber. *Anat. Hefte.*

1893

Flemming. — Zelle. *Ergeb. d. Anat. u. Entwickelungsgeschichte.*

Frenzel. — Die Mitteldarmdrüse des Flusskrebses und die amitotische Zelltheilung. *Arch. f. mikr. Anat.*, XLI.

Heidenhain. — Die Hautdrüsen der Amphibien. *Sitzungsber. d. Würzt. phys. med. Gesellsch.*

Hertwig. — Die Zelle, I.

Nicoglu. — Die Hautdrüse der Amphibien. *Zeitsch. f. wissenschaft. Zool.*, LVI.

Paladino. — Contribuzione alla conosenza dell'amitosi nei Mammiferi. *Rendic. del Acad. d. Sc. fisiche e matemat. d. Napoli.* et *Arch. Ital. Biol.*, XXI.

Vom Rath. — Beitrag zur Kenntniss der Spermatogenesis bei Salamandra maculosa. *Zeit. f. wiss. Zool.*, LVII.

Rouville. — Quelques points de l'histologie du tube digestif des Crustacés Décapodes. *Ass. fr. avanc. Sc. Besançon.*

Sabatier. — La Spermatogénèse chez les Décapodes. *Trav. de l'Institut zool. de Montpellier et de la Stat. marit. de Cette.*

* Schuberg. — Beitræge zur Kenntniss der Amphibienhaut. *Zool. Zahrb. Abt. f. Anat. u. Ontol.*, VI.

1894

* Bizzozzero. — Accroissement et régénération de l'organisme *XIe Congrès médic. internat., Rome*, I.

* Frohmann. — Ueber des Leberadenom, mit Bemerkungen über Teilungsvogænge an den Leberzellen. *I. Dissert. Kœnigsberg.*

* Nicolas. — Les bourgeons germinatifs de l'intestin de la larve de salamandre. *Bibl. Anat. Nancy*,

1895

Krompecher. — Ueber die Mitose mehrkerniger Zellen und die Beziehung zwischen Mitose und Amitose. *Arch. f. path. Anat. u. allg. Path.*, CXLII.

Preusse. — Ueber die amitotische Kerntheilung in den Ovarien der Hemipteren. *Z. f. wiss. Zool.*, LIX.

Sabatier. — Sur quelques points de la spermatogénèse chez les Sélaciens. *C. R. Acad. Sc.*, CXX.

Raffaele. — Osservazioni sul foglietto epidermico superficiale degli embrioni dei Pesci ossei. *Mit. Stat. Neapel.*, XII.

Vom Rath. — Ueber den feineren Bau der Drüsenzellen des Kopfes von Anilocra mediterranea (Leech) im speciellen, und die Amitosenfrage im allgemeinen. *Z. f. wiss. Zool.*, LX.

* Ziegler. — Untersuchungen über die Zelltheilung. *Verhandl. d. dêut. zool. Ges.* V.

1896

Balbiani et Henneguy. — Sur la signification physiologique de la division cellulaire directe. *C. R. Acad. Sc.*, CXXIII.

Buscalioni. — Ricerche sulla multiplicazione nucleare. *Giorn. R. Acad. med. Torino*, LX.

Carazzi. — Contributo all'istologia e alla fisiologia dei Lamellibranchi. *Mitth. Zool. Stat. Neapel*, XII.

Galeotti. — Alcune osservazione sulle divisione diretta negli-epitheli. *Monit. zool. ital.*, VII.

— Ueber experimentell Erzeugung von Unregelmæssigkeiten des karyokinetischen Prozess. *Beitr. z. path. Anat u. allg. Path.*, XX.

Henneguy. — La cellule, *Paris*.

Reinhard. — Zur Frage über die amitotische Teilung der Zellen. *Biol. Centralbl.*, XVI.

Unna. — Die ballonierende Degeneration der Hautepithelien. *Deutsche med. Zeitung*.

1897

Arnold. — Ueber Teilungsvorgænge an den Wanderzellen. *Arch. f. mikr. Anat.*, XXX.

Bouin. — Mitose et Amitose dégénérative dans le testicule jeune et dans le testicule en voie d'atrophie expérimentale. *Bib. Anat., Nancy*, V.

Bouin. — Etudes sur l'Evolution normale et l'involution du tube séminifère. *Arch. d'anat. microsc.* I.

De Bruyne. — Les cellules doubles. *Verh. Anat. Ges.* XI.

* Cornil. — Sur la multiplication des cellules de la moelle des os par division indirecte dans l'inflammation. *Arch. de Phys. normale et path.*, 3e série, X, et *C. R. Acad. Sc.*, CIV.

Lukjanow. — Inanition du noyau cellulaire. *Revue scientif.*, 4e série, VIII.

*Maximow. — Zur Kenntniss des feineren Bau des Kaninchensplacenta. *Arch. f. mikr. Anat.* LI.

Meves. — Zelltheilung. *Ergeb. d. Anat.*, VI.

* Pels Leusden. — Ueber die serotinalen Riesenzellen und ihre

Beziehungen zur Regeneration der epithelialen Elemente des Uterus an der Placentastelle. *Zeitsch. f. Geburtshilfe u. Gynäk.*, XXXVI.

Rudnew. — Einige Thatsachen zur Frage über die genetische Beziehung zwischen Amitose und Mitose. *Physiologiste Russe*, I.

*Sabatier. — De la spermatogénèse chez les Poissons Sélaciens. *Trav. Inst. zool. Univers. Montpellier et Stat. Marit. Cette.*

Solger. — Ueber Kernzerschnürung und Karyorhexis. *S. B. LXIX Versamml. nat. aerzt. Braunschweig.*

1898

Chatin. — Contribution à l'étude de la division cellulaire directe ou amitotique ; ses anomalies ; sa valeur fonctionnelle. *C. R. Acad. Sc.*, CXXVI.

Fuerst. — Ueber die Veränderungen des Epithels durch leichte Wærme-und Kälte-einwirkungen beim Menschen und Saügethiere. *Beitr. z. path. Anat. u. allg. Path.*, XXIV.

Henry. — Bourgeonnement nucléaire dégénératif dans l'ostéosarcome. *Bib. Anat., Nancy.*, VI.

* Karpow. — Sur la division directe des noyaux dans les cellules des tissus. *Physiologiste Russe*, I.

Loeb. — Ueber Regeneration des Epithels. *Arch. f. Entwick. Mechan*, VI.

Meves. — Zelltheilung. *Ergeb. d. Anat.*, VIII.

Platé. — Ueber regenerative Amitose, Degenerationserscheinungen und Phagocytose in den Atemrœhren der Janellen. *Arch. f. mikr. Anat.*, XXVIII.

Reinke. — Ueber direkte Kerntheilungen und Kernschwund der menschlichen Leberzellen. *Verh. d. anat. Ges. Kiel.*, XII.

Stoeckel. — Ueber Teilungsvorgænge in Primordialeiern bei einer Erwachsenen. *Arch. f. mikr. Anat.*, LIII.

Ziegler. — Experimentellstudien über die Zelltheilung. *Arch. f. Entwick. Mechanik*, VI.

1899

Bouin. — A propos du noyau de la cellule de Sertoli. *Bibl. Anat., Nancy*, VII.

De Bruyne. — Signification physiologique de l'amitose. *C. R. Assoc. Anat.* I.

— Contribution à l'étude physiologique de l'amitose. *Livre jubilaire de van Bambeke.*

Labbé. — Recherche sur la formation de l'œuf des hydraires. L'ovogénèse chez les jeunes Myriothela et Tubularia. *Arch. Zool. Exp.* (3° s[ie]), VII.

Nauwerk. — Amitotische Kerntheilung der Leberzellen, Lymphbahnen und Ikterus. *Anat. Anz.*, XV.

Pfeffer. — Ueber die Erzeugung und die physiologische Bedeutung der Amitose. *Ber. d. math. phys. Cl. d. K. Sächs. Ges. d. Wiss. zu Leipsig.*

* Regaud. — Sur la morphologie de la cellule de Sertoli et son rôle dans la spermatogenèse des mammifères. *C. R. Assoc. anat.*, I.

† Sand. — Esquisse de l'évolution de la division nucléaire chez les êtres vivants. *Bull. Soc. Belg. microsc.*, XXV. 1900.

His. — Ueber die sogenannte Amitose. *Verh. d. Anat. Gesellsch.*, XIV, *Pavia*.

Hœcker. — Mitosen im Gefolge amitosæhnlicher Vorgænge *Anat. Anz.*, XVII.

Loisel. — Division cellulaire directe dans les canalicules séminifères du moineau. *C. R. Assoc. franç. Avanc. Sc.* XXVIII.

* Nathanson. — Physiologische Untersuchungen über amitotische Kerntheilung. *Jarb. f. wiss. Bot.*, XXXV.

Nedjelsky. — Ueber die amitotische Teilung in pathologischen Neubildungen, hauptsæchlich Sarcomen und Carcinomen. *Beitr. z. path. Anat. u. allg. Path.* XXVII.

Regaud. — Quelques détails sur la division amitotique des noyaux de Sertoli chez le Rat. Sort du nucléole. Deux variétés d'amitose : équivalence ou non-équivalence des noyaux-fils. *Verh. d. Anat. Ges.*, XIV, *Pavia*.

Rouville (De). — Le tissu conjonctif comme régénérateur des épithéliums. *Thèse, Paris*.

Solger. — Zur Kenntniss und Beurtheilung der Kernreihen im Myocard. *Anat. Anz.*, XVIII.

Vigier. — Le nucléole ; morphologie, physiologie. *Thèse, Paris*.

Wilson. — The Cell in development and inheritance, *2e édit.*

1901

Carazzi. — Studii sui Molluschi. *Internat. Monatsch. Anat. Phys.*, XVIII.

Chantemesse et Podwyssotsky. — Les Processus généraux.

Gross. — Untersuchungen über das Ovarium der Hemipteren, zugleich ein Beitrag zur Amitosenfrage. *Z. f. wiss. Zool.*, LXIX.

† Heider. — Zur Physiologie der Zell-und Kerntheilungs vorgænge. *Ber. nat. Med. Ver. Insbrück*, XXVI.

Perrin de la Touche et Dide. — Note sur la structure du Noyau et la division amitosique des cellules nerveuses du cobaye adulte. *Rev. Neurolog.*, IX.

Rabes. — Transplantationsversuche an Lumbriciden. *Arch. Entw. mech.* XIII.

1902

* Gallardo. — Interpretacion dinamica de la division cellular. *Thèse, Buenos-Ayres.*

Giardina — Intorno ai cangiamenti di forma e di posizione del nucleo cellulare. — Considerazioni critiche sul potere di movimento del nucleo. *Anat. Anz.*, XXII.

Krompecher. — Ueber Zelltheilung. *Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat.*, XIII.

Maire. — Recherches cytologiques et taxonomiques sur les Basidiomycètes. *Thèse, Paris.*

Nussbaum. — Ueber Kern-und Zelltheilung. *Arch. Mikr Anat.*, LIX.

Schimkewitch. — Ueber direkte Teilung unter künstlichen Bedingungen. *Biol., Centralbl.*, XXII.

V. Wasielewski. — Theoretische und experimentelle Beiträge zur Kenntniss der Amitose. *Jahrb. f. wiss. Bot.*, XXXVIII.

† Ziegler. — Nochmals über die Zelltheilung. *Verh. d. deut. Zool. Ges.*, XII.

1903

Rocco Caminiti. — Beitrag zur Kenntniss der direkten Teilung. *Arch. path. Anat.*, CLXXIV.

* Conklin. — Amitosis in the Egg Follicle Cells of the Cricket. *Amer. Natural.* XXXVII.

† Gœrich. — Die neuen Studien über die Zelltheilung. *Naturw. Wochenschr.*, XIX.

Klemensiewicz. — Ueber Amitose und Mitose. Untersuchungen an Wanderzellen, Eiterzellen und frei lebenden amœboïden Zellen. *Beitr. z. path. Anat. u. allg. Path.*, XXXIII.

Nemiloff. — Zur Frage der amitotischen Kerntheilung bei Wirbelthieren. *Anat. Anz.*, XXIII.

Werner. — Ueber einige experimentell Zellteilungsanomalien. *Arch. f. mikr. Anat.*, LXI.

1904

Child. — Amitosis in Moniezia. *Anat. Anz.*, XXV.

Gurwitsch. — Morphologie und Biologie der Zelle. *Iena.*

† Karpow. — Untersuchungen über die direkte Zelltheilung. *Dissert. Moscou.*

† Kellogg. — Amitosis in the Egg follicle Cells of Insects. *Science*, XIX.

Maziarski. — Contribution à l'étude de la relation du noyau avec le protoplasme cellulaire. *Bull. internat. Acad. Sc. Cracovie*, 1904.

† Osborn. — Amitosis in the embryo of Fasciolatia. *Amer. natur.*, XXXVIII.

Pacaut. — Sur la présence de noyaux géminés dans les cellu-

les de divers tissus chez le Cobaye. *C. R. Acad. Sc.*, CXXXVIII.

Prenant, Bouin et Maillard. — Traité d'Histologie, *Paris*, 1904.

† V. Wasielewski. — Ueber amitotische Kerntheilungen *Arch. Ver. Freunde Natur. Mecklenburg*, LVIII.

† V. Wielowiejski. — Ueber nutritive Verbindungen der Eizellen mit Nährzellen im Insektenovarium, und amitotische Kernprozesse. *Sitz. ber. Akad. Wiss. Wien, Mat. Nat. Kl.* CXIII.

1905

† Caminiti. — Contributo alla conoscenza delle scissione diretta del nucleo. *Giorn. internat. d. Sc. med. Napoli N. S.* XXVII.

Pacaut. — Sur quelques formes anomales de l'Amitose dans les épithéliums de revêtement des Mammifères. *C. R. Acad. Sc.*, CXL.

— L'Amitose et les noyaux géminés dans les épithéliums stratifiés normaux des Mammifères. *C. R. Assoc. anat.*, VII. (*1er Congrès internat. anat. Genève*, 1905).

† Zarnick. — Ueber funktionelle direkte Kerntheilungen. *Sitz. ber. phys. med. ges. z. Würzburg.* (1905.)

1906

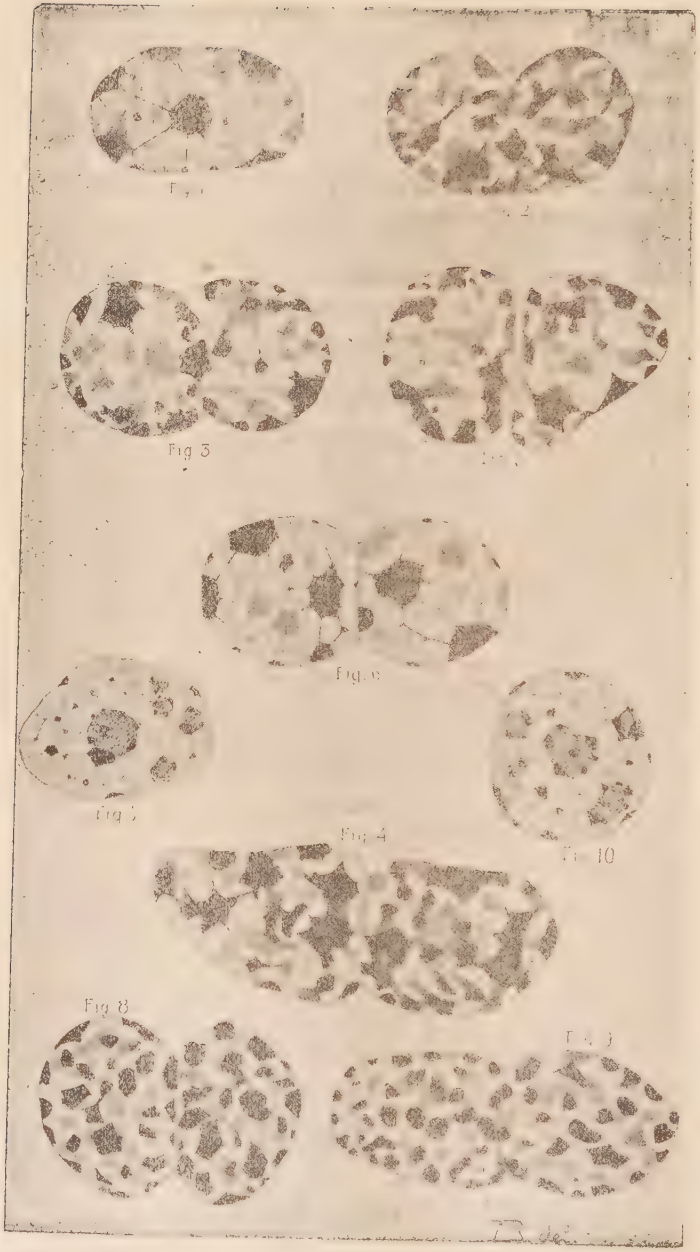
* Podwyssotski et Pirone. — Contribution à l'étude des cellules géantes d'origine épithéliale en rapport avec les altérations produites dans l'épithélium cutané par refroidissement. *Arch. d. Sc. biolog.*, XII (*St-Pétersbourg*).

1907

Child. — Amitosis as a factor in normal and regulatory growth. *Anat. Anz.* XXX.

† Child. — Studies on the relation between Amitosis and Mitosis. *Biol. Bull. of the marine Biol. Laborat. Woods Holl. Mass.*, XII et XIII.

† Marshall. — Amitosis in the Malpighian tubules of the walking stick (Diaphereomera femorata). *Biol. Bull. of the mar. Biol. Laborat. Woods Holl., Mass.* XII.



EXPLICATION DE LA PLANCHE

Noyaux de l'œsophage du cobaye. Fixation de liquide picro-sublimé + formol + acide chromique. — Obj. Imm. homog. Zeiss $\frac{1}{12}$; ocul. comp. 18.

Fig. 1 à 6. — Coloration à l'hématoxyline ferrique (on représente en demi-teintes les masses chromatiques qui sont sur un plan plus profond).

Fig. 1. — Noyau au repos du *Stratum geminativum*.

Fig. 2. — Noyau en voie d'amitose. Planche du sillon de constriction. Les masses chromatiques augmentent de nombre et de volume ; le réticulum lininien a disparu. Les pénombres sont dues à la superposition sous divers plans de très nombreuses masses chromatiques dont les contours ne sont pas simultanément au point.

Fig. 3. — Noyau à structure péricaryochromatique. Ce noyau est coupé par le milieu et on n'en voit que la moitié. Sur le pourtour de la section, nombreuses masses chromatiques irrégulières disposées à la face interne de la membrane nucléaire. Les masses en demi-teinte tapissent la membrane sur un plan plus profond. Le sillon de séparation des noyaux fils est incomplet, et ces deux noyaux communiquent encore au-dessus du plan de la coupe. C'est ce qui explique que deux masses chromatiques chevauchent sur la cloison de séparation.

Fig. 4. — Système de deux noyaux géminés complètement individualisé, à structure péricaryochromatique typique, vu en surface. Remarquer la forme irrégulière et croûtelleuse des masses chromatiques qui tapissent la face interne de la membrane nucléaire.

Fig. 5. — Les deux noyaux sont juxtaposés, mais complètement séparés. Ici, comme à la figure 3, la coupe est passée par le milieu des noyaux et on n'en voit que la moitié inférieure. Les masses chromatiques occupent la zone périphérique des noyaux ; mais le réticulum lininien reparaît en certains points. La masse totale de la chromatine diminue (fin de la structure péricaryochromatique).

Fig. 6. — Système de noyaux géminés adultes revenus à l'état de repos (assise moyenne du *stratum granulosum*). La chromatine est beaucoup moins abondante et forme de grosses masses peu irrégulières, suspendues à un réticulum lininien abondant.

Fig. 7 à 10. — Coloration à l'hémaline. Eosine. Orange G. Aurantia. Par convention, la chromatine vraie est représentée en noir (en gris quand les masses sont sur un plan plus profond) ; la pyrénine en gris recouvert de petits points.

Fig. 7. — Noyau au repos (*Stratum germinatorium*).

Fig. 8 et 9. — Noyaux à structure péricaryochromatique vus de l'extérieur. Les nucléoles ont disparu, ainsi que le réticulum lininien. Les masses chromatiques sont nombreuses et disposées à la périphérie des noyaux. En raison de la coloration, il est beaucoup moins facile d'en suivre les contours que dans les figures 3, 4 et 5, et elles semblent beaucoup plus arrondies et plus petites. En réalité cela n'est dû qu'à la coloration, comme on peut s'en assurer en effectuant secondairement sur de tels noyaux une coloration à l'hématoxyline ferrique.

Fig. 10. — Noyau d'un système géminé adulte (assise inférieure des *stratum filamentosum*) (un seul des jumeaux a été dessiné) ; la pyrénine est redevenue très abondante, la chromatine a énormément diminué, le réticulum lininien est très marqué, comparez cette figure à la figure 6.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION.... 7

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE I.— Technique..... 21

CHAPITRE II. — Etude des noyaux géminés typiques observés chez les rongeurs..... 25

CHAPITRE III.— Genèse des systèmes de noyaux géminés. 31

CHAPITRE IV. — Anomalies de la division amitotique... 45

CHAPITRE V. — Evolution des systèmes de noyaux géminés..... 49

CHAPITRE VI.— Les noyaux géminés peuvent-ils encore se diviser ?..... 55

CHAPITRE VII. — Répartition des noyaux géminés chez le cobaye adulte et les divers mammifères étudiés..... 64

CHAPITRE VIII. — Répartition des noyaux géminés au cours du développement. Etude chez les rongeurs..... 71

DEUXIÈME PARTIE

Chapitre I. — Historique des principales recherches sur l'amitose..... 80

Chapitre II. — De l'amitose qui donne naissance aux noyaux géminés..... 91

a) Résumé du processus qui donne naissance aux noyaux géminés..... 91

b) Comparaison de ce processus avec ceux antérieurement décrits..... 92

c) Déterminisme de la présence des noyaux géminés..... 97

d) Valeur de l'amitose qui donne naissance aux noyaux géminés..... 104

Chapitre III. — Application des considérations et des faits précédents au problème de la signification de l'amitose..... 126

Conclusions..... 147

Index bibliographique..... 151

Imp. de la Faculté de médecine H. Jouve, 15, rue Racine, Paris.